



FACULTADE DE **MEDICINA E ODONTOLOXÍA**

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

Lacaziosis: revisión de la literatura

Autor: Sacido Gosende, María

Tutor: Pereiro Ferreirós, Manuel

Departamento de cirugía y especialidades médico-quirúrgicas. Área de dermatología.

Curso académico: 2019 – 2020

Convocatoria: junio de 2020

ÍNDICE:

0	Resumen [1-2]	1
	Resumen	1
	Resumo	1
	Abstract	2
1	Introducción [3-6]	3
2	Hipótesis y objetivos [6]	6
3	Material y métodos [6-7]	6
	3.1 Estrategia de búsqueda	6
	3.2 Selección de los estudios	7
4	Resultados [7-9]	7
5	Discusión [9-52]	9
	5.1 Etiología [9-14]	9
	5.1.1 Etiología en humanos	9
	5.1.2 Etiología en delfines	12
	5.2 Epidemiología [14-23]	14
	5.3 Patogenia [23-34]	23
	5.3.1 Desarrollo de un modelo experimental	23
	5.3.2 Histopatología y mecanismos inmunes subyacentes	25
	5.3.3 Correlación entre la respuesta inmune y las distintas presentaciones clínicas	32
	5.4 Clínica [34-41]	34
	5.5 Diagnóstico [41-45]	41
	5.5.1 Diagnóstico diferencial	43
	5.6 Tratamiento [45-52]	45
	5.6.1 Enfermedad susceptible de tratamiento quirúrgico	49
	5.6.2 Enfermedad no susceptible de tratamiento quirúrgico	50
	5.6.3 Perspectivas futuras en el manejo de la lacaziosis	52
6	Conclusiones [53-54]	53
7	Referencias bibliográficas [55-64]	55

Resumen:

La lacaziosis es una micosis subcutánea endémica en la región amazónica. Su agente etiológico, *Lacazia loboi*, ha estado confinado durante años a un limbo taxonómico debido a la imposibilidad para su cultivo *in vitro*. El cuadro clínico es muy variable tanto en la distribución como en la morfología de las lesiones, pero la presentación más común es una lesión cuyo aspecto recuerda al de un queloide. El aumento de los casos importados y la descripción de lesiones similares en varias especies de delfines han hecho plantearse a la comunidad científica la posible extensión del nicho ecológico del hongo, hecho especialmente relevante al no disponer de un enfoque terapéutico satisfactorio. Consecuentemente, el presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión exhaustiva de la literatura para reunir todos los nuevos conocimientos generados sobre esta micosis y caracterizarla en términos de su etiología, epidemiología, patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

El hallazgo de un adecuado modelo experimental y la consecución de nuevos conocimientos en biología molecular e ingeniería genética sobre la lacaziosis han supuesto grandes avances en la comprensión de la etiología y patogenia de esta micosis. Actualmente, se sitúa al agente causal en humanos, *L. loboi*, como un hongo dimorfo del orden *Onygenales*, género *Lacazia*; diferente del agente causal en delfines, un hongo dimorfo no cultivado del género *Paracoccidioides*. La génesis de los síntomas de la lacaziosis parece deberse a una respuesta inmune celular defectuosa del huésped, secundaria a una inmunorregulación mediada por las células Treg y Th2. En contraste, en los últimos años, no se ha logrado cultivar *in vitro* a *L. loboi* y se ha avanzado poco en la evaluación de los aspectos epidemiológicos y clínicos, así como en el diseño de nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos que conduzcan a un mejor manejo de la enfermedad.

Palabras clave: micosis subcutánea; lacaziosis; lobomicosis; enfermedad de Jorge Lobo; *Lacazia loboi*; *Loboa loboi*; paracoccidioidomicosis ceti.

Resumo:

A lacaziose é unha micose subcutánea endémica na rexión amazónica. O seu axente etiolóxico, *Lacazia loboi*, estivo confinado durante anos a un limbo taxonómico debido á imposibilidade para o seu cultivo *in vitro*. O cadro clínico é moi variable tanto na distribución como na morfoloxía das lesións, pero a presentación máis común é unha lesión cuxo aspecto lembra ao dun queloide. O aumento dos casos importados e a descrición de lesións similares en varias especies de golfinhos fixeron cuestionarse á comunidade científica a posibilidade de extensión do nicho ecolóxico do fungo, feito especialmente relevante ao non dispoñer dun enfoque terapéutico satisfactorio. Consecuentemente, o presente estudo tivo como obxectivo realizar unha revisión exhaustiva da literatura para reunir todos os novos coñecementos xerados sobre esta micose e caracterizala en termos da súa etioloxía, epidemioloxía, patoxenia, clínica, diagnóstico e tratamento.

O desenvolvemento dun adecuado modelo experimental e a consecución de novos coñecementos en bioloxía molecular e enxeñería xenética sobre a lacaziose supuxeron grandes avances na comprensión da etioloxía e patoxenia desta micose. Actualmente, sitúase ao axente causal en humanos, *L. loboi*, como un fungo dimorfo da orde *Onygenales*, xénero *Lacazia*; diferente do axente causal en golfinhos, un fungo dimorfo non cultivado do xénero

Paracoccidioides. A xénese dos síntomas da lacaziose parece deberse a unha resposta inmune celular defectuosa do hóspede, secundaria a unha inmunorregulación mediada polas células Treg e Th2. En contraste, nos últimos anos, non se logrou cultivar *in vitro* a *L. loboi* e avanzaouse pouco na avaliación dos aspectos epidemiolóxicos e clínicos, así como no deseño de novos enfoques diagnósticos e terapéuticos que conduzan a un mellor manexo da enfermidade.

Palabras chave: micose subcutánea; lacaziose; lobomicose; enfermidade de Jorge Lobo; *Lacazia loboi*; *Loboa loboi*; paracoccidioidomicose ceti.

Abstract:

Lacaziosis is a subcutaneous mycosis endemic to the Amazon region. Its etiologic agent, *Lacazia loboi*, has long been confined in a taxonomic limbo due to the impossibility of this agent to be cultured *in vitro*. The clinical picture is highly variable in both the distribution and morphology of the lesions, but the most common presentation is a keloid-like lesion. The increase in imported cases and the description of lacaziosis-like lesions in several species of dolphins have led the scientific community to consider the possibility that the ecological niche for the fungus is expanding, a fact that is especially relevant since the disease does not have a satisfactory therapeutic approach. Consequently, the present study aimed to carry out an exhaustive review of the literature to gather all new knowledge generated on this mycosis and to characterize it in terms of its etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic presentation, diagnosis and treatment.

The development of an adequate experimental animal model and achievement of new knowledge in molecular biology and genetic engineering of lacaziosis have led to great advances in comprehension of the etiology and pathogenesis of this mycosis. Currently, the causal agent in humans, *L. loboi*, is a dimorphic fungus that belongs to the order *Onygenales*, genus *Lacazia*; and it's different from the causal agent in dolphins, an uncultivated dimorphic fungus of the genus *Paracoccidioides*. The genesis of symptoms of lacaziosis appears to be due to the host defective cellular immune response, secondary to Treg and Th2-mediated immunoregulation. In contrast, in recent years, *L. loboi* has not yet been cultivated *in vitro* and little progress has been made in the appraisal of the epidemiological and clinical aspects of the disease, as well as in designing new diagnostic and therapeutic approaches that lead to better disease management.

Key words: subcutaneous mycosis; lacaziosis; lobomycosis; Jorge Lobo's disease; *Lacazia loboi*; *Loboa loboi*; paracoccidioidomycosis ceti.

1. Introducción:

La lacaziosis se agrupa dentro de las micosis cutáneas y subcutáneas crónicas y es propia de regiones tropicales. El agente causal se conoce como *Lacazia loboi*, un hongo dimorfo presente en el suelo, la vegetación y el agua.

Se describe por primera vez como una nueva entidad independiente en 1931, por el dermatólogo brasileño Jorge Lobo. Bajo el nombre de “blastomicosis queloidiana”, este dermatólogo caracterizó la enfermedad tras estudiar a un paciente varón de 52 años, procedente de Recife, región amazónica de Brasil, que presentaba lesiones cutáneas cuyo aspecto recordaba al de un queloide en la zona lumbo-sacra y glútea¹.

Aunque lacaziosis es el término aceptado más actual, desde esta primera descripción, se han usado multitud de nombres para referirse a esta micosis: enfermedad de Jorge Lobo, micosis de Jorge Lobo, blastomicosis de Jorge Lobo, blastomicosis pseudolepromatosa amazónica, *miraip* o *piraip* (“ardiendo” en lengua tupi), lepra Caiabi (una tribu india del estado de Mato Grosso, Brasil), blastomicosis queloide y lobomicosis².

El agente etiológico de la lacaziosis ha estado confinado durante mucho tiempo en un limbo taxonómico³. Este hecho ha conducido a que se hayan usado múltiples nombres a lo largo de los años para designar a este patógeno, como: *Glenosporella loboi*⁴, *Glenosporosis amazonica*⁵, *Paracoccidioides loboi*⁶, *Blastomyces loboi*⁷.

Rechazando los primeros nombres, Borelli⁸, basándose en su propuesta de género *Lobomyces*, introdujo el término provisional de lobomicosis para esta enfermedad. Pese a que el binomio *Lobomyces loboi* se abandonó pronto, el empleo del nombre de lobomicosis para designar la infección persistió hasta que Vilela *et al.*⁹ introdujeron el término lacaziosis en 2005.

Tras considerar el binomio propuesto por Ciferri *et al.*¹⁰, *Loboa loboi*, *nomen nudum* e *illegitimum* y argumentando, por tanto, que las designaciones anteriores no eran taxonómicamente válidas, Taborda *et al.*¹¹ propusieron denominar al agente causal de la lacaziosis: *Lacazia loboi*.

La prevalencia general de la lacaziosis es baja y varía según la ubicación geográfica¹². En particular, las zonas de mayor prevalencia de esta micosis son áreas de bosques densos con altos valores de precipitación media anual (>2000 mm/año) y ambientes cálidos (temperatura promedio >24°C)¹³ y húmedos (humedad relativa >75%)¹⁴. Las regiones tropicales de América del Sur y América Central son las localizaciones principales de la enfermedad, especialmente la cuenca del Amazonas, donde se ha descrito la mayoría de los casos registrados¹³.

Se desconocen los datos epidemiológicos de lacaziosis en áreas endémicas. En 1999, Opromolla *et al.*¹⁵, estimaron que las estadísticas eran de 458 pacientes diagnosticados de lacaziosis en todo el mundo, de los cuales, 295 se situaban en Brasil.

En los últimos años, se ha avanzado poco en la evaluación de la distribución geográfica de esta micosis, dado que los estudios epidemiológicos basados en la población son limitados, pues la mayor parte de pacientes en riesgo epidemiológico viven en zonas de difícil acceso al sistema sanitario¹⁴. A esto se une el hecho de que no es una enfermedad de declaración obligatoria. La evidencia científica en torno a este aspecto de la lacaziosis se sustenta mayoritariamente en artículos publicados en forma de informes de casos clínicos. Sin embargo, a pesar de estar aparentemente restringida a la región amazónica, estas últimas décadas se han ido registrando nuevos casos fuera de las regiones endémicas¹², principalmente en personas con historia previa de viajes a estas zonas del planeta.

La definición de la lacaziosis como una infección micótica emergente, se refuerza tras la observación de unas manifestaciones clínicas e histológicas muy similares a esta micosis en delfines¹⁶. Esto ha planteado la posibilidad de que el agente causal de la infección sea el mismo

en ambos huéspedes, esto es, *Lacazia loboi*. Este nuevo contexto abriría un nuevo escenario epidemiológico y amplía la posibilidad de lacaziosis a todas las regiones costeras en las que se encuentren estos cetáceos¹⁴. Esta idea de que el nicho ecológico de la lacaziosis se está extendiendo se reforzó con la publicación de varios artículos donde se presume la transmisión zoonótica de la enfermedad desde los delfines a los humanos. En 1965 se registra el primer caso de un paciente de Surinam, un área donde se ha evidenciado la presencia de afectación de delfines de Guayana (*Sotalia guianensis*) que habitan en el estuario del río Surinam¹⁷. Sin embargo, la evidencia más clara de posible transmisión zoonótica se describió en un trabajador de acuario que desarrolló una lesión en su mano tras el contacto con un delfín nariz de botella (*Tursiops truncatus*) capturado en el Golfo de Vizcaya¹⁸. A partir de este momento, se han realizado múltiples estudios y evaluación sobre esta afección en diferentes especies de delfines. Los últimos estudios moleculares cuestionan la taxonomía del agente causal en estos cetáceos, arrojando nuevas incógnitas en torno a esta enfermedad.

La lacaziosis se considera una micosis de implantación, esto es, la inoculación traumática en la dermis conduce al desarrollo de las lesiones. El suelo, la vegetación y el agua se consideran hábitats ecológicos del hongo. Consecuentemente, en áreas endémicas, la lacaziosis surge tras la exposición ocupacional al hongo de trabajadores forestales, agricultores, cazadores, mineros y pescadores. Así mismo, se ha informado del desarrollo de síntomas en varios pacientes tras las mordeduras de serpientes, picaduras de insectos o picaduras de raya (*rajiformes*)¹⁹.

La lacaziosis ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y es más común en adultos con edades comprendidas entre los 40 y los 70 años²⁰. Esta mayor afectación en hombres se debe a una mayor exposición ocupacional, pues entre los indios Caiabi, una tribu del estado brasileño de Mato Grosso, son las mujeres las que se ven más comúnmente afectadas ya que son ellas las que toman una parte más activa en el trabajo agrícola²¹. La lacaziosis ha sido ampliamente documentada en esta tribu debido a la alta prevalencia de esta entre sus miembros. Curiosamente, cuando esta población se trasladó al Parque Xingu en el centro de Brasil, no surgió ningún caso nuevo de lacaziosis en la tribu, lo que sugiere que la alta incidencia de la enfermedad no se debe a una susceptibilidad genética secundaria a la endogamia, como se había planteado inicialmente, sino a una sobreexposición especial al agente infeccioso en su hábitat anterior¹⁹.

La infección ocurre tras la implantación traumática del hongo en la piel, consecuentemente, la principal afectación de esta enfermedad se produce a nivel de la dermis y el tejido subcutáneo, manifestándose como una reacción granulomatosa crónica con presencia de un gran número de estructuras fúngicas¹⁴. Se inicia un lento proceso de replicación del hongo una vez este ha sido fagocitado por células del linaje mononuclear-fagocítico, dando una explicación al prolongado período de incubación y desarrollo de las lesiones²². Ante estas evidencias, en 1998, a pesar de los pocos estudios disponibles en la literatura que caracterizasen el perfil de respuesta inmune celular y humoral *in situ*, Pecher y Fuchs²² sugirieron la presencia de una inmunodeficiencia celular en estos pacientes como un factor importante en el mantenimiento y progresión de la enfermedad.

La presentación clínica más frecuente consiste en lesiones elevadas o placas, cuyo aspecto macroscópico recuerda a un queloide y que, dado el prolongado período de incubación, pueden aparecer meses o años tras la inoculación²³. Son lesiones que se caracterizan por un crecimiento tumoral, lento, con tendencia a confluir formando placas, típicamente localizadas en áreas de piel expuesta (pabellones auriculares y miembros superiores e inferiores)⁹. Las lesiones pueden experimentar modificaciones que conducen a un cuadro clínico más polimorfo, mostrando lesiones ulceradas, infiltrativas, verrucosas o que se comporten de forma similar a un goma¹⁴.

En casos extensos, algunos pacientes refieren prurito y disestesias. Sin embargo, la queja más importante de los pacientes deriva de la deformidad resultante del crecimiento progresivo de las lesiones, que pueden llegar a producir importantes alteraciones estéticas e incapacidad funcional²⁰.

Después de la fase proliferativa en la dermis, existe la posibilidad de una fase de diseminación a través de los vasos linfáticos. La documentación de casos con presencia de adenopatías regionales palpables respalda esta hipótesis de una posible diseminación linfática de la enfermedad²⁴.

Solo hay un caso informado de diseminación sistémica de la enfermedad: un varón de 47 años, procedente de Costa Rica, que presentaba una lesión en miembro inferior con posterior desarrollo de un tumor testicular, probablemente después de la diseminación hematógena¹⁴.

También se han descrito diseminación contigua y/o autoinoculación. Así mismo, los traumatismos repetidos por reexposición al agente no pueden descartarse como causa de desarrollo de nuevas lesiones en pacientes que permanecen bajo el riesgo epidemiológico de infectarse. La transmisión interhumana nunca se ha producido, aunque se ha informado de autoinoculación experimental e inoculación accidental^{25,26}.

En general, se debe considerar un diagnóstico de lacaziosis en pacientes que viven en áreas endémicas que presentan lesiones cutáneas similares a queloides simples o múltiples, ubicadas en áreas cutáneas expuestas¹⁴.

Los datos clínicos conducen al diagnóstico de sospecha que se debe confirmar con la visualización microscópica, mediante técnicas citológicas o histológicas, de formas fúngicas compatibles con *Lacazia loboi*. Esto es, estructuras de levadura redondas y ovaladas con tamaño regular, entre 6-12 μm , y una pared birrefringente y paredes gruesas que contienen melanina, visualizándose mejor con tinciones argénticas o con la técnica de Schiff (PAS). Estas células se pueden encontrar aisladas o como levaduras con blastosporas monogemantes, unidas a la célula madre mediante un puente tubular u órgano inoculador formando pequeñas cadenas y, en ocasiones, pseudohifas¹².

Para los pacientes con enfermedad local, la extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección. Se han probado múltiples fármacos para el tratamiento de las formas diseminadas o multifocales no candidatas a extirpación quirúrgica. Sin embargo, los resultados de los tratamientos farmacológicos a menudo son decepcionantes y los datos sobre la eficacia de estas terapias son limitados¹⁴. Se han intentado esquemas terapéuticos con ketoconazol²⁷⁻²⁹, anfotericina B³⁰, sulfamidas³¹, flucitosina³² y combinaciones de varios fármacos, pero las respuestas han sido pobres o incompletas.

A pesar de todos los datos y estudios existentes hasta la fecha, la distribución geográfica restringida de la enfermedad, la imposibilidad para cultivar el agente y la falta de un modelo experimental que permita aplicar métodos moleculares para el estudio de la enfermedad, han dificultado la caracterización de muchos aspectos importantes de esta micosis endémica. Estas limitaciones son responsables del escaso avance en la epidemiología y etiología de la lacaziosis. En la misma línea, los mecanismos inmunes activos en esta infección y su participación en el control o desarrollo de la lacaziosis no se han aclarado completamente, dificultando la comprensión de su patogenia. Lo mismo sucede con los métodos diagnósticos y el abordaje terapéutico, no tenemos un estudio basado en la población, los datos se limitan principalmente a informes de casos y no se han realizado ensayos terapéuticos de alta calidad¹⁴.

En el año 2000, Madeira *et al.*³³ consiguieron reproducir con éxito la enfermedad en ratones BALB/c. Hasta ese momento, se habían llevado a cabo varios intentos para inocular *L. loboi*, empleando diferentes rutas, en múltiples animales: monos, cobayas, ratas, ratones, hámsters, tortugas, armadillos y otros. Únicamente se obtuvo un pequeño número de resultados

positivos pero inconsistentes y ningún estudio especificó el índice de viabilidad o el número de hongos inoculados en el experimento³⁴⁻⁴¹. El hallazgo de un modelo animal adecuado para la reproducción experimental de la enfermedad permitió ir modificando en los últimos años el escenario de incertidumbre en torno a esta micosis endémica. Se abre así, una gran vía de investigación con el empleo de estudios moleculares, que permitirán caracterizar a *L. loboi*, iniciando un nuevo capítulo en el abordaje de este patógeno. Por tanto, los estudios que usen enfoques moleculares, complementando a las técnicas inmunohistoquímicas, serán esenciales para comprender las características biológicas y epidemiológicas de este agente, la inmunorregulación y los mecanismos patogénicos implicados en la infección, la relación huésped-patógeno, la constitución bioquímica de los hongos patógenos y sus propiedades antigénicas, etc. La aclaración de todos estos aspectos puede contribuir a desarrollar nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos que finalmente conducirán a una mejor caracterización y, sobretodo, a un mejor manejo de la enfermedad^{33,42}.

2. Hipótesis y objetivos:

El desarrollo de un adecuado modelo experimental y los nuevos conocimientos en biología molecular e ingeniería genética, han arrojado algo de luz sobre la etiología y patogenia de la enfermedad; sin embargo, la literatura sigue aportando datos contradictorios acerca de este hongo, su etiopatogenia y transmisión, especialmente motivados por la imposibilidad de su cultivo en el laboratorio. La falta de una uniformidad, consistencia e integración de los nuevos descubrimientos de esta micosis dificultan su comprensión, así como el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento¹².

El objetivo primario del presente estudio es realizar una revisión exhaustiva de la literatura para reunir, en un mismo texto, todos los nuevos conocimientos generados sobre esta enfermedad, agruparlos, contextualizarlos, confrontarlos y unificarlos para esclarecer la trascendencia de estos.

Como objetivos concretos: se pretende eliminar imprecisiones y hacer converger todas las vías de investigación abiertas para caracterizar esta micosis, con base en la más reciente evidencia científica, por sus características:

- Etiológicas.
- Epidemiológicas.
- Patogénicas.
- Clínicas.
- Diagnósticas.
- Terapéuticas.

3. Material y métodos:

3.1 Estrategia de búsqueda:

La presente revisión pretende hacer una descripción pormenorizada y actualizada de la lacaziosis (*syn.* lobomicosis o enfermedad de Jorge Lobo) en términos de sus características

etiológicas, epidemiológicas, patogénicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y sistematizada en la base de datos Pubmed / Medline entre los meses de noviembre y diciembre de 2019.

Las palabras clave empleadas, con el fin de encontrar la mayor evidencia científica disponible, fueron las siguientes (utilizando como idioma, el inglés): *lobomycosis*, *lacaziosis*, *Jorge Lobo's disease*, *Lacazia loboi*, *Loboa loboi* y *Paracoccidioidomycosis ceti*. En el motor de búsqueda, estos términos se combinaron de la forma en que sigue, empleando operadores booleanos:

- Lobomycosis OR Lacaziosis OR Jorge Lobo's disease.
- "Lacazia loboi" OR "Loboa loboi".
- *Paracoccidioidomycosis ceti*.

3.2 Selección de los estudios:

Se restringe la búsqueda al siguiente período de tiempo: 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2019. Así mismo, se aplican restricciones idiomáticas, incluyendo únicamente artículos redactados en inglés y castellano (incluyéndose aquellos que tuviesen versión en alguno de estos idiomas a pesar de que el original estuviese redactado en otra lengua).

Dentro de los estudios potencialmente elegibles, se incluyeron todos los tipos de estudios observacionales y experimentales que utilicen cualquier diseño de investigación y que caractericen aspectos etiológicos, epidemiológicos, patogénicos, clínicos, diagnósticos y/o terapéuticos de la lacaziosis en humanos y en delfines. Se incluyen estudios de investigación básica tanto con muestras de pacientes como con modelos animales. Se incluyen también informes de casos publicados/series de lacaziosis sin restricción de edad, sexo ni estado inmunológico de los pacientes. Todos los casos deben presentar datos clínicos sugestivos de lacaziosis con diagnóstico confirmado por visualización microscópica de estructuras fúngicas compatibles con *Lacazia loboi*. Finalmente, se identificaron estudios adicionales mediante el examen de referencias bibliográficas de artículos relevantes.

Se excluyen todos los artículos con datos ya publicados en otros anteriores, todas las revisiones bibliográficas que aporten datos redundantes y/o únicamente contextualicen la enfermedad dentro del amplio conjunto de las micosis subcutáneas y todos los casos clínicos que no reflejen información individual primaria de cada paciente y/o no se haya realizado el diagnóstico de confirmación.

4. Resultados:

El resultado del proceso inicial de búsqueda arrojó un total de 282 artículos.

Tras la eliminación de documentos duplicados en la búsqueda inicial (n=80), el cómputo de artículos a pasar al siguiente grado de evaluación fue de 202.

Con la restricción temporal e idiomática, se excluyeron 74 documentos, permaneciendo en el análisis un total de 128.

Posteriormente se examinan de forma independiente los títulos y resúmenes de los artículos recuperados mediante la estrategia de búsqueda para identificar estudios potencialmente elegibles. Aplicando criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron en este punto, 7 artículos (n=121).

Se efectúa una lectura crítica de los textos completos de estos estudios potencialmente elegibles para alcanzar el número final de artículos a analizar en la revisión. Dada la escasez de datos aportados o la redundancia de estos en algunos de ellos, se excluyeron 16 artículos.

Se añaden 3 artículos adicionales tras analizar las referencias bibliográficas de los estudios relevantes. El primero de ellos es un estudio esencial para poder comprender y seguir la línea temporal en las investigaciones sobre la etiología del agente causal de la enfermedad en delfines. Publicado en 2013 por Ueda *et al.*⁴³, pretende caracterizar mediante métodos moleculares el agente causal de la enfermedad de dos delfines nariz de botella capturados en la costa japonesa. El segundo artículo es un estudio publicado en 2007 en el que sus autores, Van Bressen *et al.*⁴⁴ realizan una amplia evaluación de salud en delfines de Ecuador, Colombia, Perú, Chile, Argentina, Uruguay, Brasil y Venezuela. El tercer y último artículo adicional es el primer informe de la detección de lesiones similares a la lacaziosis humana en delfines de aleta chata australianos publicado en 2014 por Palmer y Peterson⁴⁵.

Finalmente, los artículos empleados para la redacción de la presente revisión de la literatura computan un total de 108.

La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa a través de un diagrama de flujo, donde se representa gráficamente el proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión (figura 1).

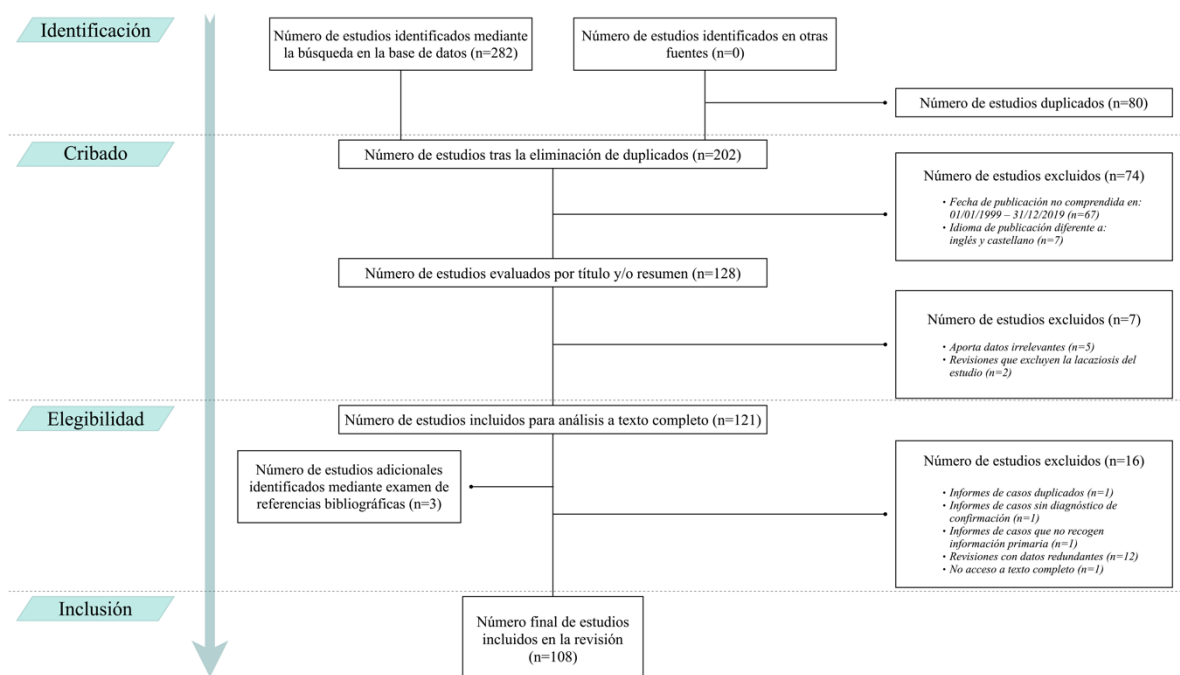


Figura 1. Diagrama de flujo a través de las diferentes fases de búsqueda y selección de los estudios objeto de la revisión.

La búsqueda arrojó 7 artículos de investigación básica sobre el desarrollo de un correcto modelo experimental^{33,42,46-50}. El éxito de estos estudios junto con el empleo de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares, son los principales motores de los nuevos conocimientos derivados de la mayoría de los demás estudios recogidos en esta revisión.

Se localizaron 41 estudios sobre la etiología de la lacaziosis: 7 en humanos^{3,9,11,51-54} y 34 en delfines^{43-45,55-85}. La caracterización del agente etiológico en humanos se basó esencialmente

en estudios de investigación básica empleando métodos moleculares. En delfines, el agente se caracterizó mediante estudios moleculares en 9 artículos^{43,55-62}; 20 son estudios observacionales que emplean técnicas de identificación por foto, recuperación de delfines varados o captura con toma de biopsia y posterior liberación^{44,45,63-80}; y los 5 restantes, revisiones bibliográficas⁸¹⁻⁸⁵.

20 de los artículos seleccionados buscan caracterizar la patogenia de la enfermedad, 18 en humanos⁸⁶⁻¹⁰³ y 2 en delfines^{104,105}. En este punto es en el que más relevancia alcanzan los métodos inmunohistoquímicos y moleculares.

Únicamente se encontraron 4 artículos que buscasen introducir novedades para el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

Los datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos siguen limitándose principalmente a revisiones e informes de casos. De los 36 artículos relacionados con estos aspectos, ninguno es un ensayo terapéutico de calidad, sino: 24 informes de casos¹¹⁰⁻¹³³, 6 series de casos¹³⁴⁻¹³⁹ (una de estas series incluye dos casos, uno en un paciente y otro en un delfín¹³⁵), 1 estudio retrospectivo²⁰, 1 revisión bibliográfica con base en la descripción de 2 casos¹⁴⁰, 1 revisión sistemática¹⁴¹ y 3 revisiones bibliográficas exhaustivas y recientes^{12,14,142}. En total, se caracterizó la enfermedad en 41 pacientes y se extrajeron los siguientes datos de cada uno de ellos: características demográficas (edad, sexo, país de procedencia), país en el que se notificó la enfermedad, antecedentes personales, posibles exposiciones de riesgo, lugar de la infección, patocronia, presentación clínica, métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. La aprobación ética y el consentimiento de los pacientes no fueron necesarios para nuestro estudio ya que se trata de una revisión de la literatura basada en datos publicados y no implica contacto directo. Toda la información derivada del análisis de estos datos se comparó con los resultados publicados en el estudio retrospectivo y las revisiones y sirvieron para estudiar la posible trascendencia de los nuevos conocimientos aportados por los demás estudios en el manejo terapéutico y pronóstico de los pacientes.

5. Discusión:

5.1. Etiología:

5.1.1 Etiología en humanos:

La taxonomía del hongo que causa la lacaziosis ha cambiado varias veces desde la primera descripción de la enfermedad¹⁴. El consenso general es que *Lacazia loboi* es la nomenclatura de elección, después de que Taborda *et al.*¹¹ propusieran dicho binomio argumentando que las múltiples designaciones anteriores no eran taxonómicamente válidas.

La identidad taxonómica del agente causal de la lacaziosis ha sido polémica principalmente debido a que, a pesar de que las estructuras fúngicas son fácilmente detectables histológicamente, ha resultado imposible cultivar *in vitro* con éxito a *L. loboi*⁵¹. La aparición de varios estudios afirmando haber aislado en cultivo al agente a partir de muestras de pacientes afectados solo agregó más confusión a la etiología ya confusa de esta enfermedad. Sin embargo, Vilali *et al.*⁵² demostraron, mediante estudios moleculares, que ninguna de las cepas de archivo, hasta ahora aisladas de casos de lacaziosis, representan el verdadero agente etiológico de esta infección micótica; confirmando, inequívocamente, que todavía no se ha cultivado.

Herr *et al.*⁵¹ contribuyeron a clarificar el enigma taxonómico al usar cebadores universales para amplificar secuencias de ADN ribosómico (ADNr) 18S SSU de *L. loboi*. Los análisis filogenéticos de estos autores indican que *L. loboi* es una especie filogenéticamente cercana pero diferente de *P. brasiliensis*. Este resultado también se confirmó usando una secuencia de 600 pb del gen de la quitina sintasa 2 de *L. loboi* y más recientemente usando sus espaciadores internos transcritos 1 y 2 (ITS1-2) y sus secuencias 5.8S³. Estos hallazgos sitúan a *Lacazia loboi* entre los patógenos fúngicos dimorfos del filo *Ascomycota*, orden *Onygenales*, dentro de la familia *Ajellomycetaceae*. Al ser, por tanto, un hongo dimorfo, se hace plausible la hipótesis de la existencia de una etapa micelial en la naturaleza y una fase de levadura en el huésped⁵¹. Para probar esta hipótesis, están en curso estudios centrados en el desarrollo de sondas de ADN para detectar este patógeno único en muestras ambientales³.

Estos primeros estudios sugirieron que un enfoque molecular podría ser una buena estrategia para el estudio de este patógeno fúngico no cultivado. Sin embargo, la limitación del estudio anterior fue el uso de cebadores universales, los cuales amplifican únicamente secuencias bien conocidas de proteínas o ADNr; lo que desde una perspectiva genómica, tiene un valor limitado⁵³. Consecuentemente, Vilela *et al.*⁹, aprovechando la relación filogenética de *Paracoccidioides brasiliensis* con *Lacazia loboi*, diseñaron cebadores a partir de secuencias conservadas de proteínas clave de *P. brasiliensis* con el objetivo de estudiar genes homólogos entre ambos organismos. Desarrollaron un modelo molecular para la caracterización de la secuencia homóloga en *L. loboi* de la secuencia codificante de la glicoproteína antigénica gp43 de *P. brasiliensis* tras observarse, en estudio previos, que los sueros de pacientes con lacaziosis reaccionaban de forma cruzada en ensayos serológicos con la proteína gp43 purificada obtenida de aislados de *P. brasiliensis*⁹. El análisis filogenético demostró sorprendentes similitudes de la secuencia de gp43 de *L. loboi* con la de gp43 de *P. brasiliensis*. Surge así un nuevo modelo molecular para descubrir e investigar proteínas de interés en la inmunología y la patogénesis de la lacaziosis⁵³.

A pesar de todos los estudios previos que colocan a *L. loboi* como un taxón hermano de *P. brasiliensis*, se siguió cuestionando la existencia de *L. loboi* como especie independiente dados los pocos casos de *L. loboi* estudiados y el alto grado de variación genética observada en *P. brasiliensis*. Sin embargo, aunque *L. loboi* y *P. brasiliensis* son parientes cercanos y sus células en fase parasitaria muestran características morfológicas de levaduras, se evidencian algunas diferencias: en el género *Paracoccidioides*, una célula madre se reproduce por gemación múltiple, dando lugar a varias blastoconidias hijas que se disponen adoptando una imagen en “timón de barco”; mientras que *L. loboi* forma levaduras que mantienen un diámetro constante, dando lugar a cadenas ramificadas de blastoconidias con una imagen en “collar de cuentas o rosario”¹¹. Además, ambos se tiñen con tinciones argénticas como el Gomori-Grocott pero, a diferencia de *P. brasiliensis*, la pared celular de *L. loboi* contiene melanina que es fácilmente detectable mediante la tinción histológica de Fontana-Masson¹⁰⁹. Estos dos hongos también muestran diferencias en cuanto a las enfermedades que causan⁵¹. El órgano diana de la infección por *P. brasiliensis* es el pulmón, pues se trata de un hongo geofílico adquirido por inhalación y que, eventualmente, puede diseminarse de los pulmones a otros órganos. En contraste, *L. loboi* se asocia solo con lesiones en tejido cutáneo-subcutáneo tras inoculación traumática, afectando especialmente zonas de piel con una temperatura más baja (orejas, codos, cara anterior de las piernas y tobillos)¹¹. Así mismo, estos patógenos tienen diferente distribución geográfica en América del Sur, como si se hubiesen adaptado a ambientes mutuamente excluyentes: las infecciones por *P. brasiliensis* se diagnostican con mayor

frecuencia en zonas al sur y al norte de la cuenca del Amazonas; mientras que las infecciones por *L. loboi* solo se informan dentro de las áreas de la cuenca del Amazonas y algunos afluentes cercanos⁵⁴.

Todas estas diferencias fueron respaldadas, a nivel molecular, por los estudios de Vilela *et al.*⁵⁴. Realizaron un análisis filogenético utilizando 20 colecciones de *L. loboi* que se compararon con 17 cepas de *P. brasiliensis* (representación de la variación conocida en esta especie) y los taxones de grupos externos en los *Onygenales* (especies de *Ajellomyces* y *Coccidioides*). Los datos filogenéticos abogan por mantener a *L. loboi* como un taxón independiente dentro de *Ajellomycetaceae* y separado de todas las especies filogenéticas de *P. brasiliensis* conocidas. Además, como los conceptos genéricos en hongos dependen de la morfología sexual y la evidencia actual no ha encontrado ninguna etapa sexual para *L. loboi*, parece razonable, así mismo, mantener el género *Lacazia*⁵⁴.

Una de las principales razones por las que *L. loboi* ha permanecido tantos años en una incertidumbre en cuanto a su posición taxonómica deriva de la imposibilidad para su cultivo. Los resultados filogenéticos de este último estudio de Vilela *et al.*⁵⁴ sugieren que el antepasado de *L. loboi* tenía la capacidad de crecer en medios de cultivo, al igual que los miembros del orden *Onygenales*, pero fue perdiendo esta capacidad a medida que evolucionó y se adaptó a la vida parasitaria. Esta hipótesis está fuertemente apoyada por las observaciones de Mendoza *et al.*⁵³. Estos autores, tras estudiar la secuencia de 483pb que codifica el gen homólogo a gp43 de *L. loboi* descrito por Vilela *et al.*⁹, descubrieron que la secuencia de aminoácidos deducida de esa secuencia de 483pb posee solo un 75% de similitud a nivel de aminoácidos y un inesperado 85% de similitud a nivel de nucleótidos con la gp43 de *P. brasiliensis* y otros hongos. Habitualmente, la mayoría de las secuencias de ADN que codifican proteínas homólogas poseen una similitud de secuencias de aminoácidos alta y una similitud de nucleótidos baja. No obstante, *L. loboi* presenta un grado de similitud a nivel de nucleótidos opuesto con respecto a las secuencias de nucleótidos exhibidas por las regiones codificantes de la mayoría de los patógenos saprófitos. Los autores de esta investigación relacionan estos hallazgos con el estilo de vida parasitario de *L. loboi*, que permanece en el tejido subcutáneo del huésped durante muchos años, perdiendo contacto con su nicho ecológico ambiental durante largos períodos de tiempo. Otra característica encontrada por Mendoza *et al.*⁵³ y que refuerza esta idea fue la ausencia de 3 aminoácidos en la secuencia de gp43 de *L. loboi* con respecto a la secuencia de gp43 de *P. brasiliensis*, donde estos 3 aminoácidos codifican treonina en la posición 121. Este hallazgo podría ser un dato de evolución reductiva del genoma, fenómeno ya estudiado en patógenos obligados no cultivados como *M. leprae*. Así mismo, *L. loboi* también comparte con *M. leprae* la característica de poseer un menor contenido GC (guanina y citosina) en sus secuencias conocidas (~ 55.9% en *L. loboi* frente a un ~ 62.6% en *P. brasiliensis*). En síntesis, todas estas características inusuales deducidas de las secuencias de ADN de *L. loboi* disponibles sugieren fuertemente que este patógeno eucariota tiene características genómicas en común con los parásitos obligados procariotas con reducción del genoma y, por tanto, podría ser un ejemplo de un parásito eucariota con características de evolución reductiva adquiridas después de años de estilo de vida parasitario y un contacto prolongado únicamente con el genoma de los huéspedes a los que infecta.

5.1.2 Etiología en delfines:

Los humanos fueron considerados el único huésped natural conocido hasta 1971, cuando Migaki *et al.*¹⁶ observaron, en un delfín nariz de botella del Atlántico (*Tursiops truncatus*) una enfermedad granulomatosa cutánea-subcutánea crónica con características macroscópicas y microscópicas comparables con las de la lacaziosis humana y su agente causal, *Lacazia loboi*. Sin embargo, en ausencia de estudios que comparasen el agente causal en humanos y delfines, resultaba controvertido determinar si las lesiones en ambos huéspedes son el resultado de un solo patógeno o si diferentes patógenos relacionados producen lesiones sorprendentemente similares en huéspedes muy diferentes.

La primera comparación simultánea de *L. loboi* en sus dos huéspedes naturales conocidos fue realizada por Haubold *et al.* en el año 2000⁵⁵. Estos autores concluyeron que las células del agente causal observadas en los tejidos de delfines son más pequeñas que las observadas en las lesiones en humanos. Los análisis morfométricos mostraron que *L. loboi* en humanos tiene aproximadamente el doble de área y es un 30% más larga en su eje mayor que los organismos en los delfines. Además, las características ultraestructurales de ambos patógenos observadas mediante microscopía electrónica revelaron dos patrones de destrucción de la pared celular diferentes, resultantes de la interacción con cada huésped. La respuesta humana contra el patógeno parece basarse en enzimas que perforan la pared celular de *L. loboi* en múltiples puntos. En el tejido de los delfines, las células de levadura parecían perder las capas externas de la pared celular, fragmentándose como en capas de cebolla.

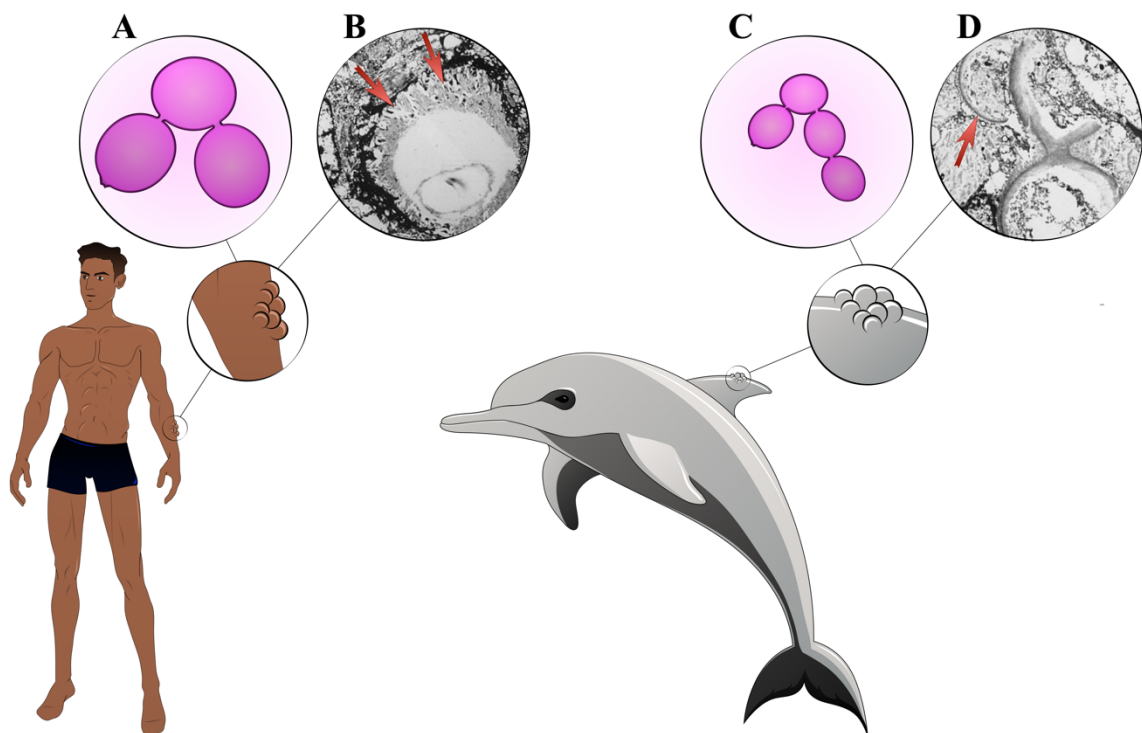


Figura 2. Comparación de las características clínicas y microscópicas del agente causal de la lacaziosis en delfines y humanos. **A, C.** Representación escalada de la visión de las células levaduriformes en los tejidos mediante microscopía óptica. Apréciase la similitud morfológica pero la diferencia de tamaño. **B, D.** Características ultraestructurales del agente causal en ambos huéspedes. Las puntas de flecha señalan el tipo de fragmentación de cada patrón de destrucción de las paredes celulares de los patógenos.

(Imágenes de microscopía electrónica modificadas del estudio de Haubold *et al.*⁵¹)

Los autores postularon tres posibles hipótesis de la variabilidad morfométrica observada:

1. La adaptación a los diferentes ambientes de ambos huéspedes, con diferencias en la salinidad, la temperatura y la humedad.
2. La respuesta celular del hongo a las condiciones fisiológicas dentro de cada huésped.
3. Los organismos de humanos y delfines representan una verdadera divergencia filogenética y, por tanto, son dos patógenos diferentes que producen una enfermedad análoga en los dos huéspedes.

En apoyo de esta última hipótesis, en 2012, Esperón *et al.*⁵⁶ efectuaron, mediante una PCR panfúngica, la identificación molecular de la levadura presente en lesiones de un delfín nariz de botella infectado capturado en Cuba y transferido a España. La secuenciación del ADN ribosómico, incluidas las regiones ITS, y los análisis filogenéticos posteriores mostraron una secuencia novedosa más estrechamente relacionada con *Paracoccidioides brasiliensis* que con las secuencias de *Lacazia loboi* obtenidas de pacientes humanos. Estos hallazgos sugieren que las lesiones similares a la lacaziosis del delfín podrían haber sido causadas por un hongo diferente dentro del orden *Onygenales*. Esta evidencia reciente está respaldada por un estudio anterior de Rotstein *et al.*⁷⁰, quienes informaron que las secuencias del gen ARNr 28S de un delfín infectado mostraron una alta homología con secuencias de *P. brasiliensis*. Más recientemente, un grupo en Brasil (Sacristán *et al.*⁷⁵) consiguió resultados positivos en cuatro muestras de delfines afectados al realizar pruebas inmunohistoquímicas con anticuerpos contra la proteína gp43 de *P. brasiliensis*. Este mismo grupo, unos años después (Sacristán *et al.*⁵⁷), obtuvo una secuencia de 654 pb (excluyendo cebadores) de una muestra de lesión cutánea de un delfín *T. truncatus* afecto que mostró una identidad del 100% con la secuencia obtenida por Esperón *et al.*⁵⁶. Sin embargo, basándose en la reactividad cruzada serológica probada entre los sueros de pacientes humanos con lacaziosis y *P. brasiliensis*, Mendoza *et al.*⁵⁸, empleando técnicas de inmunotransferencia (Western blot), observaron que los sueros de delfines infectados reaccionaban con más intensidad de forma cruzada con los antígenos de *L. loboi* humano que con los antígenos de *P. brasiliensis*.

Con base en estas similitudes en la filogenia molecular y la reactividad cruzada serológica, Schaefer *et al.*⁵⁹ emplearon medios de cultivo en los cuales *P. brasiliensis* crece *in vitro*, así como otros métodos microbiológicos clásicos y alternativos, para estimular el crecimiento de las células levaduriformes recolectadas de las lesiones de delfines afectados. Todos estos esfuerzos por aislar y cultivar al hongo en el laboratorio no tuvieron éxito y el único crecimiento identificado fue el de *Penicillium spp.* y el de *Bipolaris spp.*, que se relacionaron con una posible contaminación durante la recolección o el procesamiento en el laboratorio. Al igual que pasaba en la vía de investigación dirigida a caracterizar al agente causal de la lacaziosis en humanos, la imposibilidad para cultivar al agente causal, ahora en delfines, genera más confusión y gran controversia en cuanto a su verdadera ecología, epidemiología y taxonomía.

Más recientemente, tres grupos en Japón (Ueda *et al.*⁴³, Minakawa *et al.*⁶⁰) y Florida (Vilela *et al.*⁶¹), utilizando métodos moleculares, obtuvieron resultados similares a los documentados por Esperón *et al.*⁵⁶ para varias especies de delfines. Los grupos japoneses, mediante PCR anidada, obtuvieron secuencias parciales del gen que codifica para la glucoproteína antigénica de 43 kDa (gp43) de lesiones de dos delfines nariz de botella (Ueda *et al.*⁴³) y de un delfín del Pacífico de lados blancos (Minakawa *et al.*⁶⁰). Estas secuencias se compararon con sus homólogas en tres especies diferentes dentro del orden

Onygenales (*P. brasiliensis*, *P. lutzii* y *L. loboi*). En ambos grupos, las secuencias del gen gp43 derivadas de los casos a estudio mostraron una alta homología con *P. brasiliensis*, mayor que con *P. lutzii* y *L. loboi*. El grupo de Filadelfia, Vilela *et al.*⁶¹, obtuvo resultados similares tras amplificar, mediante PCR, secuencias parciales que codifican para el gen Kex en el ADN genómico aislado de seis delfines nariz de botella afectados de Indian River Lagoon, en Florida.

Estos tres estudios respaldan la idea de que una nueva cepa de *P. brasiliensis* no cultivada, diferente de la *P. brasiliensis* cultivada que causa paracoccidioidomicosis en humanos y de *L. loboi* que causa la lacaziosis humana, es el probable agente etiológico de la enfermedad en los delfines.

Hasta este momento, la opinión internacional sobre cómo denominar a esta entidad en los delfines todavía no estaba unificada. Inicialmente, siguiendo el informe de Kiszka *et al.*⁷⁶, se establecía una diferenciación entre la lacaziosis y la enfermedad similar a la lacaziosis. Se requería la observación de las células de levadura redondas características para confirmar el diagnóstico de lacaziosis; mientras que las enfermedades similares a la lacaziosis se identificaban por la similitud de la presentación clínica, sin diagnósticos citológicos o histológicos. Posteriormente, Tajima *et al.*⁷⁸ revisaron el concepto y sugirieron que las lesiones cutáneas granulomatosas en delfines causadas por patógenos diferentes a *L. loboi* se clasificasen como enfermedades similares a la lacaziosis. A la luz de sus resultados en estudios moleculares, Ueda *et al.*⁶² plantearon que el término lacaziosis incluyera a los múltiples patógenos fúngicos que podían causarla (*L. loboi*, *Paracoccidioides sp.* y *P. brasiliensis*), mientras que el de enfermedades similares a la lacaziosis incluyera todas las formas causadas por otras especies y/o factores microbianos, encuadrando en esta definición todos los casos registrados únicamente por evidencia fotográfica. Finalmente, apoyándose en sus recientes hallazgos, Vilela *et al.*⁶¹ propusieron “paracoccidioidomicosis ceti” como nueva denominación de esta enfermedad causada por la cepa *P. brasiliensis* no cultivada en delfines, como así se desprende de la relación filogenética encontrada en sus estudios.

Aunque las secuencias ITS de *L. loboi* de humanos todavía agrupan este patógeno en su propio taxón, los datos moleculares presentados por estos tres grupos (Ueda *et al.*⁴³, Minakawa *et al.*⁶⁰ y Vilela *et al.*⁶¹) indican que las tres especies de estos estudios (*P. brasiliensis* cultivada y no cultivada, *P. lutzii* de humanos y delfines y *L. loboi* de humanos) tienen el mismo ancestro. Por lo tanto, estos autores afirman que estas tres especies pertenecen al mismo género (*Paracoccidioides*) pero se necesitan análisis filogenéticos y genómicos completos de *L. loboi* de humanos y *P. brasiliensis* no cultivado de delfines para corroborar los resultados de estos análisis e identificar la verdadera historia evolutiva de *L. loboi*. Se pretende que estos hallazgos estimulen un nuevo interés en la lacaziosis y la “paracoccidioidomicosis ceti”, resolviendo finalmente la incertidumbre taxonómica que envuelve a estas entidades⁶¹.

5.2. Epidemiología

La lacaziosis se encuadra dentro de las micosis subcutáneas, las cuales no son enfermedades de declaración obligatoria y, por tanto, su prevalencia está sujeta a una posible subestimación, desconociéndose su transcendencia real en la salud de la población. A este hecho se suman las dificultades para el acceso al sistema sanitario de muchas de las personas en situación de riesgo epidemiológico²⁰. Consecuentemente, algunos autores, como Ramírez Soto *et al.*¹⁴¹, la consideran una enfermedad tropical “abandonada” pero que sin embargo,

representa un problema de salud en los países donde es endémica y, por tanto, es socioeconómicamente importante y clínicamente relevante en Latinoamérica¹⁴¹.

A pesar de los avances conseguidos en torno a la comprensión de los aspectos etiológicos y patogénicos de la enfermedad, su prevalencia y distribución geográfica siguen siendo poco estudiadas y continúan sin diseñarse estudios epidemiológicos de calidad. Los datos epidemiológicos de la lacaziosis continúan basándose en revisiones bibliográficas y documentaciones de casos o series de casos. La casuística más amplia y reciente proviene de un estudio retrospectivo en Acre, Brasil. Sus autores, Woods *et al.*²⁰, mediante el análisis de registros clínicos, identificaron a 249 pacientes diagnosticados de lacaziosis en un período entre 1998 y 2008, calculando una prevalencia de la enfermedad en esta región de 3,05/10.000 habitantes. El otro estudio epidemiológico de mayor calidad encontrado es una revisión sistemática y metanálisis de las micosis subcutáneas en Perú¹⁴¹. Este metanálisis informa de la documentación de únicamente 3 casos de lacaziosis en la literatura científica desde 1965 en este país, todos ellos en la selva peruana de Madre de Dios.

A excepción de estos 2 estudios con una mayor calidad en su diseño experimental, el mayor peso de los conocimientos epidemiológicos de la lacaziosis actualmente continúa derivando de revisiones bibliográficas. Consecuentemente, se exponen a continuación los datos publicados en las revisiones más completas, exhaustivas y recientes encontradas sobre las características epidemiológicas de la lacaziosis, realizadas en 2007 por Paniz-Mondolfi *et al.*¹⁴⁰, en 2009 por Ramos-E-Silva *et al.*¹² y en 2014 por Francesconi *et al.*¹⁴. Todos estos datos se confrontarán con los casos únicos o series de casos documentados en otras publicaciones en los últimos 20 años (tabla 1), para corroborar la vigencia de esta casuística.

Tabla 1. Aspectos epidemiológicos de los casos documentados en forma de publicación de un caso o series de casos de lacaziosis entre los años 1999 y 2019

Autor, año de publicación (referencia)	N	Sexo y edad	País	Posibles factores de riesgo
Garcia <i>et al.</i> , 2019 ¹¹⁰	1	V, 59a.	Guayana Francesa	Trabajador en campo ilegal de extracción de oro.
Heleine <i>et al.</i> , 2019 ¹¹¹	1	V, 48a.	Brasil	Trabajador agrícola. Paracoccidiodomicosis concomitante.
Arenas <i>et al.</i> , 2019 ¹³⁴	6	V, 28a.	Brasil	Servicio militar en la región amazónica. Patrullaba en la selva tropical.
		V, 41a.	Brasil	Servicio militar en la región amazónica. Refiere picadura de insecto.
		V, 36a.	Brasil	Servicio militar en la región amazónica.
		V, 30a.	Brasil	Servicio militar en la región amazónica. Refiere picadura de insecto.
		V, 32a.	Brasil	Servicio militar en la región amazónica.
		V, 24a.	Brasil	Servicio militar en la región amazónica.
Araújo <i>et al.</i> , 2018 ¹¹²	1	V, 36a.	Brasil	Trabajador de la industria maderera en la región amazónica.
Beltrame <i>et al.</i> , 2017 ¹¹³	1	V, 55a.	Italia	Viaje a la región amazónica de Venezuela. Refiere picaduras de insectos y caminar bajo las Cataratas del Ángel del Parque Nacional Canaima.

Autor, año de publicación (referencia)	N	Sexo y edad	País	Posibles factores de riesgo
Cabrera-Salom <i>et al.</i> , 2017 ¹¹⁴	1	V, 37a.	Colombia	Trabajador agrícola en Orinoquia, área tropical próxima a la cuenca del Amazonas.
Ihara <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁵	1	V, 89a.	Brasil	Lepra lepromatosa concomitante.
De Souza <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁶	1	V, 56a.	Brasil	Trabajador agrícola en la región amazónica. Refiere trauma con la espina de una planta.
Carvalho <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁷	1	V, 47a.	Brasil	—
Sousa <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁸	1	M, 34a.	Brasil	—
Oliveira Carneiro <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁹	1	V, 54a.	Brasil	Trabajador agrícola en la región amazónica.
Arju <i>et al.</i> , 2014 ¹²⁰	1	V, 65a.	EE.UU.	Viaje de caza a la selva amazónica.
Nogueira <i>et al.</i> , 2013 ¹²¹	1	V, 87a.	Brasil	Recolector de caucho en la región amazónica
Bustamante <i>et al.</i> , 2013 ¹²²	1	V, 29a.	Perú	Guardabosques en la selva peruana.
Papadavid <i>et al.</i> , 2012 ¹²³	1	M, 64a.	Grecia	Granjera con ICV. No refiere trauma ni viajes previos.
Talhari <i>et al.</i> , 2012 ¹²⁴	1	V, 17a.	Brasil	Recolector de caucho en la región amazónica.
Miranda <i>et al.</i> , 2011 ¹²⁵	1	V, 55a.	Brasil	Agricultor retirado de Acará (PA).
Francesconi <i>et al.</i> , 2011 ¹²⁶	1	V, 37a.	Brasil	Recolector de caucho en la región amazónica.
Carneiro <i>et al.</i> , 2009 ¹²⁷	1	V, 61a.	Brasil	Trabajador rural en la región amazónica.
Bermudez <i>et al.</i> , 2009 ¹³⁵	1	V, 62a.	Venezuela	Pescador. Refiere trauma previo con un anzuelo.
Rosa <i>et al.</i> , 2009 ¹²⁸	1	M, 41a.	Brasil	Trabajadora de laboratorio. Refiere manipulación de ratones infectados con <i>L. loboi</i> y viaje a un área de endemismo.
Talhari <i>et al.</i> , 2009 ¹³⁶	2	V, 93a.	Brasil	Recolector de caucho en la región amazónica.
		V. 65a.	Brasil	Minero de oro en la región amazónica
Talhari <i>et al.</i> , 2008 ¹²⁹	1	M, 86a.	Brasil	Recolectora de caucho en la región amazónica.
Al-Daraji <i>et al.</i> , 2008 ¹³⁷	2	V, 65a.	Sudáfrica	Viaje previo a México.
		V, 20a.	Sudáfrica	Viajes frecuentes a Palestina y Reino Unido. Gran nadador y buzo.
Paniz-Mondolfi <i>et al.</i> , 2007 ¹⁴⁰	2	V, 48a.	Venezuela	Agricultor de la comunidad indígena Amer de Sabana Cardona, en el estado Bolívar.
		V, 60a.	Venezuela	Minero en el área de Yapacana (Orinoco Medio) y el río Casiquiare (estado Amazonas).
Xavier <i>et al.</i> , 2006 ¹³¹	1	V, 59a.	Brasil	Empleado de una bodega HIV+. Refiere trauma previo con una astilla de madera.
Elsayed <i>et al.</i> , 2004 ¹³²	1	M, 42a.	Canadá	Trabajos geológicos en múltiples regiones tropicales (México, Costa Rica, Guyana, Venezuela, Kazajistán, Indonesia y Filipinas).
Opromolla <i>et al.</i> , 2003 ¹³⁸	2	V, 54a.	Brasil	—
		V, 56a.	Brasil	—
Burns <i>et al.</i> , 2000 ¹³³	1	V, 42a.	Georgia	Viaje a la región amazónica de Venezuela, donde caminó bajo las Cataratas del Ángel en Canaima. Viaje a México donde hizo rápel en algunas cuevas.

Autor, año de publicación (referencia)	N	Sexo y edad	País	Posibles factores de riesgo
Brun 1999 ¹³⁹	3	V, 52a.	Venezuela	Minero de oro en la región amazónica brasileña.
		V, 83a.	Venezuela	Minero de oro y diamantes en Bolívar.
		V, 64a.	Venezuela	Minero de oro en Bolívar.
a., años; ICV, inmunodeficiencia común variable; N, número de casos; M, mujeres; V, varones;				

Según los datos revisados por Francesconi *et al.*¹⁴, la lacaziosis es endémica de la región amazónica, registrándose la mayoría de los casos en la región amazónica brasileña. Hasta el año 2000, únicamente 3 de 465 casos humanos registrados de lacaziosis habían sido publicados fuera de la cuenca del Amazonas. Esto está en consonancia con los datos extrapolados de la tabla 1. En los últimos 20 años: 25 de los 41 casos se notificaron en Brasil; 6, en Venezuela; 2, en Sudáfrica; 1, en Perú; 1, en Colombia; 1, en la Guayana Francesa; 1, en EE.UU.; 1, en Canadá; 1, en Grecia; 1, en Italia; y 1, en Georgia. Conjugando estos datos con los recopilados por Francesconi *et al.*¹⁴, se han documentado casos de lacaziosis en nueve países de América del Sur (Brasil, Colombia, Surinam, Venezuela, Guayana, Guayana Francesa, Ecuador, Perú y Bolivia) y tres países de América Central (Panamá, Costa Rica y México). Así mismo, se ha registrado un número creciente de casos importados en: Estados Unidos, Canadá, Francia, Países Bajos, Alemania, Grecia, Italia, Georgia y Sudáfrica.

Según la información recabada por Paniz-Mondolfi *et al.*¹⁴⁰, existe una clara preferencia por el sexo masculino (90% de los casos presentados en la literatura), lo que coincide con los resultados arrojados por los últimos casos documentados: 36 varones y 5 mujeres afectados en los últimos 20 años. Esta tendencia también se mantiene en el estudio retrospectivo de Woods *et al.*²⁰, pues de sus 249 casos, 219 eran varones y 30, mujeres. Sin embargo, la mayor prevalencia en el sexo masculino está directamente relacionada con un factor ocupacional, especialmente en regiones endémicas, donde son los varones los que realizan la mayoría de las actividades forestales y rurales. Por tanto, la progresión de la enfermedad parece estar más asociada con actividades relacionadas con el mecanismo de infección que con factores genéticos u hormonales específicos. Gran parte de los casos registrados más recientes en zonas endémica desarrollan la enfermedad tras la exposición ocupacional al hongo: 7 agricultores, 6 mineros, 6 soldados que habían realizado servicio militar en la región amazónica brasileña, 5 recolectores de caucho, 1 guardabosques en la selva peruana y 1 trabajador de la industria maderera en la región amazónica. Por su parte, la amplia mayoría de los casos importados tienen como antecedente la realización de viajes previos a zonas endémicas de la enfermedad (5 de los 7 casos registrados fuera de Latinoamérica refirieron haber viajado a zonas endémicas y realizado actividades con exposiciones de riesgo).

Subrayando de nuevo los resultados de la revisión de Paniz-Mondolfi *et al.*¹⁴⁰, estos autores afirman que no se ha descrito un predominio étnico y todas las razas parecen ser igualmente susceptibles al contagio. Dado el carácter insidioso de la evolución clínica, con un prolongado tiempo de latencia y crecimiento lento de las lesiones, la edad de los pacientes portadores de lacaziosis al momento del diagnóstico se mueve en un amplio rango, entre los 12 y los 70 años. En el estudio retrospectivo de Woods *et al.*²⁰, la edad promedio de sus pacientes al momento del diagnóstico fue de 53 años, y las edades oscilaron entre los 14 y los 96 años. Un resultado similar deriva de los datos de los casos incluidos en la tabla 1. La media de edad fue de 51'5 años, siendo el paciente más joven un varón de 17 años y el más anciano, un varón de 93 años.

Los datos sobre la posible transmisión interhumana continúan siendo muy escasos. La evidencia reciente sobre este aspecto de la enfermedad se limita al caso registrado por Rosa *et al.*¹²⁸ de una veterinaria que adquirió de forma accidental la enfermedad, probablemente durante su trabajo en el laboratorio. Su actividad laboral incluyó la manipulación de ratones infectados con *Lacazia loboi*. Estos animales habían sido inoculados con suspensiones fúngicas procedentes de lesiones de pacientes con lacaziosis. Por tanto, la transmisión accidental del agente pudo haber tenido lugar en los procesos de preparación de dichas suspensiones. Así mismo, también había realizado procesos de extracción y purificación del ADN de *L. loboi*, había visitado áreas endémicas de la enfermedad en Brasil donde tomó y estudió biopsias de piel de pacientes afectados; y había recolectado muestras ambientales de la selva tropical en la Reserva de Antimary. Otro aspecto de la transmisión interhumana nunca confirmado hasta la fecha es la transmisión entre los miembros de una misma unidad familiar. En la literatura, la mayoría de los casos descritos son casos aislados, sin referencia a la enfermedad en otros miembros de la familia. Entre los pacientes estudiados por Woods *et al.*²⁰, se informaron los casos de: un padre con lesiones extensas en todo el cuerpo y su hijo, con afectación del brazo derecho; y una madre con ambas extremidades inferiores afectas y su hija, con una lesión única en el labio inferior. Dado que estos cuatro pacientes vivían en el interior del bosque, lo más probable es que se contaminasen individualmente por exposición a una fuente ambiental del hongo. En definitiva, los datos actuales continúan sin confirmar la transmisión interhumana, lo que apoya la hipótesis de que *L. loboi* se adquiere a partir de propágulos ambientales¹²⁸.

La lacaziosis se sigue considerando, por tanto, una micosis de implantación, esto es, la inoculación traumática en la dermis del hongo conduce al desarrollo de las lesiones. El suelo y la vegetación parecen ser los hábitats ecológicos de *L. loboi*. En consonancia con estas hipótesis, encontramos que 6 de los pacientes de la tabla 1 refieren algún trauma previo con material potencialmente contaminado o picaduras de insectos. Sin embargo, dada la imposibilidad para cultivar este agente, no se ha logrado su aislamiento de fuentes ambientales probables y sospechosas⁸¹.

Recientemente, un número mayor de casos han hecho plantearse a la comunidad científica el ambiente acuático como otro posible hábitat de *Lacazia loboi* (todos ellos se recogen en la tabla 1). Beltrame *et al.*¹¹³ y Burns *et al.*¹³³ registran dos casos de pacientes que refieren como antecedente epidemiológico la exposición a altas presiones de agua al caminar bajo las Cataratas del Ángel del Parque Nacional Canaima, en Venezuela. El tercer caso que plantea a *L. loboi* como un agente presente en medios acuáticos es el del joven sudafricano que Al-Daraji *et al.*¹³⁷ describen como un ávido nadador y buzo. Reforzando esta hipótesis, en 2009, Bermudez *et al.*¹³⁵ documentan el desarrollo de lesiones propias de lacaziosis (con histología compatible) en un pescador venezolano tras sufrir una herida accidental en la parte posterior del hélix de la oreja izquierda con un anzuelo. Finalmente, destacar el registro, por Papadavid *et al.*¹²³, de lacaziosis en una agricultora de la costa griega. No refiere trauma previo ni viajes a zonas endémicas, pero cuenta con antecedentes personales relevantes: diabetes mellitus tipo II, hepatitis colestásica tratada con corticoides e inmunodeficiencia común variable. Constituye el único caso documentado fuera del área de endemismo cuyos antecedentes epidemiológicos sugieren que podría no ser de importación. No se realizó estudio molecular en esta paciente por lo que cabe la posibilidad de que se trate de una “lacaziosis-like”, sin embargo, se realizó una biopsia de la lesión que reveló: la presencia de células fúngicas compatibles con *L. loboi* en el examen directo; y una imagen sugestiva de lacaziosis en la histología. Así mismo, el cultivo del tejido fue negativo, lo que apoya el diagnóstico de lacaziosis.

Las observaciones derivadas de estos casos, unidas al creciente número de descripciones de lesiones que recuerdan a la lacaziosis en varias especies de delfines, llevaron a afirmar que

el nicho ecológico del hongo se estaba extendiendo y que este nuevo escenario epidemiológico ampliaba la posibilidad de contraer lacaziosis en las poblaciones de todas las regiones costeras con presencia de estos cetáceos¹⁴. Además, el desplazamiento de estos animales podría introducir esta enfermedad en nuevas áreas.

La consideración inicial de la lacaziosis como una enfermedad zoonótica parece lógica en una primera instancia, sin embargo, esta idea se sustentó, durante años, en un único caso de contagio de un trabajador de un acuario en Holanda tras el contacto con un delfín afectado procedente del Golfo de Vizcaya, descrito por Symmers en 1983¹⁸. Por tanto, la evidencia de que esta micosis se pueda transferir directamente a los humanos desde los delfines es débil y en los últimos años, se han expuesto varios hechos que rechazan la hipótesis de que los delfines infectados representen un importante peligro zoonótico. En 2006, Norton¹³⁰ documentó su propio caso de exposición directa y traumática a un delfín infectado. Este dermatólogo narra que, al realizar una biopsia en una de las lesiones sugestivas de lacaziosis que presentaba el animal, se laceró el pulgar con la hoja de bisturí contaminada. Sin embargo, la transmisión no sucedió y Norton no desarrolló la enfermedad. Reif *et al.*⁸² por comunicación personal de G.D. Bossart, recogen en su revisión el caso de un patólogo veterinario que tras cortarse con material contaminado durante la realización de varias autopsias de delfines infectados no desarrolló posteriormente la enfermedad. Estas evidencias anecdóticas de falta de transmisión a humanos tras la inoculación directa y accidental de tejido de delfines infectados se une a la ausencia de casos humanos de lacaziosis diagnosticados en comunidades adyacentes a estuarios costeros donde la prevalencia de la enfermedad en estos cetáceos es alta, como puede ser Indian River Lagoon, en Florida⁸². Así mismo, no se ha evidenciado afectación de ningún boto (*Inia geoffrensis*) o tucuxi (*Sotalia fluviatilis*), delfines que habitan las cuencas de los ríos Amazonas y Orinoco en Brasil y Venezuela, áreas donde la lacaziosis humana es endémica⁸¹. Todas estas observaciones orientan hacia que la transmisión de delfines a humanos, incluso a través de inoculación directa, parece poco probable en individuos inmunocompetentes⁸².

Las más recientes investigaciones sobre la etiología del agente causal de esta enfermedad micótica en delfines cuestionan, todavía más, la expansión del nicho ecológico de *L. loboi*. Esto es debido a que los estudios moleculares de Ueda *et al.*⁴³, Minakawa *et al.*⁶⁰ y Vilela *et al.*⁶¹ sugieren que una nueva cepa de *P. brasiliensis* no cultivada, diferente de la *P. brasiliensis* cultivada que causa paracoccidioidomicosis en humanos y de *L. loboi* que causa la lacaziosis humana, es el probable agente etiológico de la enfermedad en los delfines, renombrada por estos autores como “paracoccidioidomicosis ceti”.

Aunque las lesiones en los delfines estén causadas por un hongo similar pero diferente al descrito previamente para la lacaziosis humana, se debe considerar el potencial zoonótico de este nuevo agente causal. Consecuentemente, debido a que la posibilidad de transmisión zoonótica de esta micosis sigue sin respuesta definitiva y muchos aspectos patológicos y clínicos de la misma siguen siendo poco conocidos, es imperativo aclarar estos conceptos ecológicos y realizar estudios epidemiológicos de calidad que comparen la afectación en ambas especies, humanos y delfines⁸¹. En tanto, se aconseja seguir medidas generales de control y prevención de infecciones cuando se manipulan tejidos de un animal con un diagnóstico presuntivo de esta enfermedad micótica. Esto es de gran trascendencia debido a que el contacto humano directo e indirecto con estos cetáceos se ha expandido debido al mayor número de delfines cautivos en acuarios y exhibiciones comerciales, así como a un creciente esfuerzo en el desarrollo de programas de evaluaciones de salud, rescate y rehabilitación de animales varados o heridos⁸². También hay que tener en cuenta el empleo de estos cetáceos para beneficio recreativo en programas de “nado con delfines”⁸³. Son actividades con un gran atractivo turístico que pueden conducir a un aumento de los viajes internacionales a zonas endémicas, lo

cual sí puede suponer un incremento de los casos importados de lacaziosis; y un incremento de los contactos con delfines afectos de “paracoccidiodomicosis ceti” con posibilidades, aunque aparentemente reducidas, de transmisión zoonótico.

Inicialmente, la distribución y epidemiología de la lacaziosis en humanos y la “paracoccidiodomicosis ceti” en odontocetos parecía no estar relacionada, afectando principalmente a los humanos que habitan en la cuenca del Amazonas y los delfines costeros y estuarinos de la costa tropical y subtropical del Atlántico occidental⁸³. Sin embargo, con el incremento del desarrollo de programas de evaluación de salud en delfines, cada vez se están registrando un mayor número de casos de delfines afectados en nuevas localizaciones (figura 3). Tras la evaluación de los hallazgos de estos programas de evaluación de salud, Paniz-Mondolfi *et al.*⁸⁴, afirman que la afectación de delfines por esta micosis no parece ser un fenómeno nuevo, sino una vieja enfermedad enzoótica que pudo haber resurgido debido a una serie de fenómenos, destacando los efectos en el ecosistema marino de la contaminación ambiental y el calentamiento global.

En los últimos 20 años, se han publicado un gran número de artículos que documentan la presencia de estas lesiones que recuerdan a la lacaziosis humana en un número creciente de especies de delfines. Los casos recogidos en la literatura proceden, mayoritariamente, de estudios de campo y proyectos de evaluación de salud de estos animales, pues actúan de especie centinela del ecosistema al que pertenecen, por lo que pueden reflejar problemas de salud ambiental y, con ellos, posibles problemas emergentes de salud pública⁸⁵. La detección de casos de delfines afectados se realiza mediante: la recuperación y estudio de delfines varados; técnicas de identificación con fotografía (herramienta validada por Murdoch *et al.*⁶⁴ para el diagnóstico y por Hart *et al.*⁶⁸ para el seguimiento a largo plazo de los delfines con esta enfermedad); o técnicas de captura, toma de muestras biológicas y posterior liberación de los delfines con lesiones sospechosas (tabla 2). Tanto la necropsia de los animales varados como la identificación mediante captura-liberación permiten realizar estudios histológicos y moleculares que confirmen el diagnóstico de presunción.

Tabla 2. Registro de los casos documentados de “paracoccidiodomicosis ceti” en los últimos 20 años.

Autor, año de publicación (referencia)	Localización geográfica	Especies	N	Método de muestreo	Periodo de muestreo
Reif <i>et al.</i> , 2006 ⁶³	IRL, FL, EUA	<i>T. truncatus</i>	9	Captura-liberación	2003-2004
Murdoch <i>et al.</i> , 2008 ⁶⁴	IRL, FL, EUA	<i>T. truncatus</i>	48	Foto-identificación	1996-2006
Durden <i>et al.</i> , 2009 ⁶⁵	IRL, FL, EUA	<i>T. truncatus</i>	3	Varamiento	2007
Murdoch <i>et al.</i> , 2010 ⁶⁶	Cce de FL, EUA	<i>T. truncatus</i>	6	Foto-identificación	2002-2008
Bossart <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁷	IRL, FL, EUA	<i>T. truncatus</i>	13	Captura-liberación	2003-2007; 2010-2012
Hart <i>et al.</i> , 2010 ⁶⁸	SB, FL, EUA.	<i>T. truncatus</i>	3	Foto-identificación	1980-2007
Hart <i>et al.</i> , 2011 ⁶⁹	SB, FL, EUA	<i>T. truncatus</i>	7	Captura-liberación	1980-1999
	SB, FL, EUA	<i>T. truncatus</i>	9	Foto-identificación	2004
	CHR, FL, EUA	<i>T. truncatus</i>	11	Foto-identificación	2003
Rotstein <i>et al.</i> , 2009 ⁷⁰	NC, EUA	<i>T. truncatus</i> (pelágico)	2	Varamiento	2005; 2008
	Bancos externos, NC, EUA	<i>T. truncatus</i> (pelágico)	1	Avistamiento altamar	2008

Autor, año de publicación (referencia)	Localización geográfica	Especies	N	Método de muestreo	Periodo de muestreo
	Costa del Atlántico Medio, EUA	<i>T. truncatus</i> (pelágico)	2	Foto-identificación	Durante la redacción del artículo
Van Bresse et al., 2007 ⁴⁴	Colombia	<i>T. truncatus</i>	5	Foto-identificación	2005-2006
Van Bresse et al., 2015 ⁷¹	Colombia	<i>T. truncatus</i>	4	Foto-identificación	2008; 2013
Van Bresse et al., 2007 ⁴⁴	Perú	<i>T. truncatus</i>	1	Foto-identificación	2004-2006
Van Bresse et al., 2007 ⁴⁴	Ecuador	<i>T. truncatus</i>	1	Foto-identificación	1990-1991
Van Bresse et al., 2015 ⁷¹	Ecuador	<i>T. truncatus</i>	5	Foto-identificación	2005-2015
Félix et al., 2019 ⁷²	GG, Ecuador	<i>T. truncatus</i>	15	Foto-identificación	2011-2018
Van Bresse et al., 2007 ⁴⁴	Tramandaí, Brasil	<i>T. truncatus</i>	2	Foto-identificación	1991-2007
	Sta. Catarina, Brasil	<i>T. truncatus</i>	2	Foto-identificación	1993-2004
	Mampituba, Brasil	<i>T. truncatus</i>	1	Foto-identificación	2003-2004
Van Bresse et al., 2009 ⁷³	Paranaguá, Brasil	<i>S. guianensis</i>	4	Foto-identificación	2006-2007
Daura-Jorge et al., 2011 ⁷⁴	Laguna, Brasil	<i>T. truncatus</i>	5	Foto-identificación	2007-2009
Van Bresse et al., 2015 ⁷¹	LP, Brasil	<i>T. truncatus</i>	1	Varamiento	2004-2014
	Sepetiba, Brasil	<i>T. truncatus</i>	1	Foto-identificación	2005-2014
	Laguna, Brasil	<i>T. truncatus</i>	6	Foto-identificación	2013-2014
	Baía Norte, Brasil	<i>T. truncatus</i>	1	Varamiento	2014
Sacristán et al., 2016 ⁷⁵	Tramandaí, Brasil	<i>T. truncatus</i>	1	Varamiento	2005
	Florianópolis, Brasil	<i>T. truncatus</i>	2	Varamiento	2011; 2014
	Laguna, Brasil	<i>T. truncatus</i>	1	Varamiento	2013
Sacristán et al., 2018 ⁵⁷	Florianópolis, Brasil	<i>T. truncatus</i>	1	Varamiento	2011
Kiszka et al., 2009 ⁷⁶	Mayotte	<i>T. aduncus</i>	7	Foto-identificación	2004-2008
Van Bresse et al., 2015 ⁷¹	Mayotte	<i>T. aduncus</i>	2	Foto-identificación	2014
Bermudez et al., 2009 ¹³⁵	Venezuela	<i>T. truncatus</i>	1	Varamiento	2004
Palmer y Peterson, 2013 ⁴⁵	Australia	<i>O. heinsohni</i>	3	Foto-identificación	2008-2010
Bessesen et al., 2014 ⁷⁷	GD, Costa Rica	<i>T. truncatus</i>	11	Foto-identificación	1991-1992; 2010-2011
Esperón et al., 2012 ⁵⁶	Cuba	<i>T. truncatus</i>	1	Captura en Cuba y traslado a España	2002
Ueda et al., 2013 ⁴³	Japón	<i>T. truncatus</i>	2	Captura	2007;
Tajima et al., 2015 ⁷⁸	Kagoshima, Japón	<i>T. aduncus</i>	1	Varamiento	2013
Minakawa et al., 2016 ⁶⁰	Japón	<i>L. obliquidens</i>	1	Cautivo en acuario	2001-2015
Lane et al., 2014 ⁷⁹	Sudáfrica	<i>S. plumbea</i>	1	Captura incidental	2010-2012
Van Bresse et al., 2015 ⁷¹	Sudáfrica	<i>T. aduncus</i>	1	Foto-identificación	2007-2010
Ramos et al., 2018 ⁸⁰	Belice	<i>T. truncatus</i>	6	Foto-identificación	1992-2017
		<i>S. frontalis</i>	1	Varamiento	1992-2017
	México	<i>T. truncatus</i>	4	Foto-identificación	2014-2017

CHS, Charlotte Harbor; Cce, Costa centro-este; EUA, Estados Unidos; FL, Florida; GD, Golfo Dulce; GG, Golfo de Guayaquil; IRL, Indian River Lagoon; LP, Laguna de los Patos; N, número de casos registrados; NC, Carolina del Norte; SB, Sarasota Bay.

Según los datos revisados por Reif *et al.*⁶³, previamente a los registros recogidos en la presente revisión, la “paracoccidioidomicosis ceti” se había identificado únicamente en dos especies de delfines: *Tursiops truncatus* en las costas este y oeste de Florida, la costa española-francesa (Golfo de Vizcaya), la costa sur de Brasil y la costa de Texas (Golfo de México); y *Sotalia guianensis* en el estuario del río Surinam.

Combinando estos datos con los registros de los últimos veinte años revisados en el presente texto (tabla 2), se evidencia un mayor número de especies de delfines afectadas en las costas de un número creciente de países. Actualmente, se ha registrado afectación de 7 especies: el delfín mular o nariz de botella común (*Tursiops truncatus*), el delfín costero o estuarino (*Sotalia guianensis*), el delfín mular o nariz de botella del Indo-Pacífico (*Tursiops aduncus*), el delfín de aleta chata austral o delfín beluga de Heinsohn (*Orcaella heinsohni*), el delfín del Pacífico de lados blancos (*Lagenorhynchus obliquidens*), el delfín jorobado del Océano Índico (*Sousa plumbea*) y el delfín manchado o moteado del Atlántico (*Stenella frontalis*).

La literatura recoge la identificación de delfines afectados por “paracoccidioidomicosis ceti” en: la costa este y oeste de Florida; la costa de Texas (Golfo de México); Carolina del Norte; las costas de México, Belice, Costa Rica y Cuba; el estuario del río Surinam; las costas de Colombia, Perú, Ecuador y Venezuela; la costa sur de Brasil; la costa española-francesa (Golfo de Vizcaya); la costa sudafricana; la laguna de Mayotte; el puerto de Darwin en Australia; y la costa japonesa.

Con la única excepción documentada por Rotstein *et al.*⁷⁰ de afectación de delfines pelágicos, la “paracoccidioidomicosis ceti” se informa con mayor frecuencia en cetáceos de poblaciones costeras. Muchos autores relacionan este hecho con la degradación del medio ambiente costero asociado con la urbanización, la expansión de la agricultura y el mayor vertido de aguas residuales no tratadas⁷⁶ y con ellas, numerosos contaminantes terrestres que ocasionan variaciones en la temperatura, los niveles de salinidad y las características del sedimento de los ecosistemas marinos⁷⁵. Bossart *et al.*⁸⁵ publican en 2017 la revisión más amplia encontrada sobre esta relación aparente entre los factores ambientales y las enfermedades emergentes en delfines nariz de botella del sureste de los Estados Unidos. Estos autores afirman que los cetáceos costeros y estuarinos incurren en mayores riesgos que los cetáceos pelágicos pues se exponen a hábitats severamente alterados por los efectos del cambio climático y factores antropogénicos como la contaminación química y biológica, interacciones pesqueras directas e indirectas y lesiones traumáticas por colisiones de buques, causando soluciones de continuidad en la piel que, junto con la evidencia de un sistema inmunitario comprometido^{104,105}, convierten a estos delfines en objetivos ideales para los patógenos oportunistas. Estas ideas se reforzaron ante los hallazgos en River Indian Lagoon (IRL), Florida, la localización donde más se ha estudiado y caracterizado la “paracoccidioidomicosis ceti”. El intercambio de aguas entre la laguna y el Océano Atlántico es muy limitado, por lo que es especialmente vulnerable a la afluencia de contaminantes⁶³. En esta zona, la enfermedad se considera endémica, con una prevalencia del 11% durante los 13 años de observación¹⁰⁵, y, aunque se han identificado delfines afectados a lo largo de toda la laguna⁶⁵, la prevalencia sigue un gradiente espacial con las tasas más altas en los tramos meridionales del estuario^{63,64,66}, contaminados por vertidos de aguas residuales y caracterizados por aguas de baja salinidad y alta temperatura⁶⁶.

En conclusión, ante la evidente e importante extensión geográfica de la enfermedad en estos animales, y dado que la documentación de delfines de altamar afectados sugiere que la distribución de la patología podría ser aún más amplia de lo informado hasta ahora, impera la necesidad de comprender mejor la dinámica de esta condición infecciosa y definir con precisión los límites potenciales de su riesgo zoonótico.

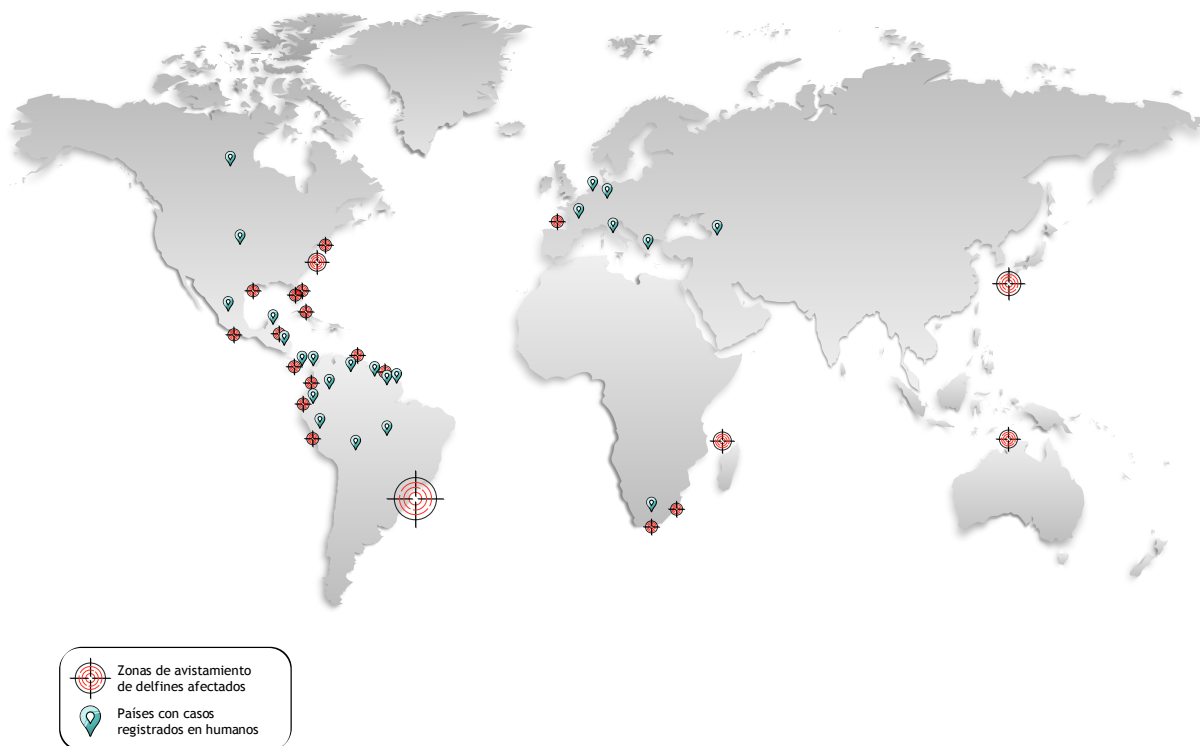


Figura 3. Mapa mundial de la distribución geográfica de la lacaziosis en humanos y de la “paracoccidioidomycosis ceti” en delfines

5.3. Patogenia

Una de las principales limitaciones de la comprensión de la patogenia de la lacaziosis es el hecho de que su agente etiológico aún no ha sido cultivado *in vitro*⁸⁷. Al igual que ha ocurrido con otras enfermedades como la lepra, el hallazgo de un modelo animal para la reproducción experimental de la enfermedad ha sido fundamental para el estudio de los mecanismos patogénicos involucrados en la infección y la relación huésped-patógeno⁸⁹.

5.3.1 Desarrollo de un modelo experimental:

La ausencia de un adecuado modelo experimental ha obstaculizado el desarrollo de estudios microbiológicos y epidemiológicos de la lacaziosis⁴⁸. Estudios experimentales previos, en diferentes animales usando distintas vías y lugares de inoculación, únicamente arrojaron unos pocos resultados positivos e inconsistentes. No había una metodología estandarizada para la reproducción en el laboratorio de la infección por *L. loboi*, de forma que los ensayos realizados no evaluaban la cantidad de células fúngicas inoculadas ni la cantidad recuperada tras el sacrificio de los animales infectados. La importancia de conocer estos datos radica en poder estimar una posible multiplicación del hongo. Así mismo, estos estudios tampoco hicieron constar las técnicas utilizadas para evaluar la viabilidad de los hongos presentes en las suspensiones⁴². La relevancia del índice de viabilidad es aún mayor pues permite determinar cuántos hongos vivos capaces de multiplicarse están siendo inoculados.

En este escenario, en 1999, Opromolla *et al.*⁴⁶ intentaron estandarizar un modelo murino experimental para el estudio de la enfermedad utilizando ratones de línea isogénica suiza. Estos autores inocularon por vía intradérmica los cojines plantares de las patas traseras de 64 ratones suizos con suspensiones fúngicas obtenidas de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con lacaziosis, con concentraciones fúngicas e índices de viabilidad conocidos (determinados mediante una cámara de Neubauer e inmunofluorescencia con tinción diferencial de diacetato de fluoresceína y bromuro de etidio, respectivamente). A pesar de que los hallazgos histológicos fueron similares en algunos aspectos a los observados en la enfermedad humana y se mantuvieron durante 18 meses, no se desarrollaron lesiones macroscópicas en los animales y solo unos pocos hongos fueron identificados como viables al final del período experimental. Ante estos resultados, se concluye que los ratones suizos no son un modelo ideal para estudiar la lacaziosis. Sin embargo, con este estudio, los autores estandarizaron un método para la inoculación de los cojines plantares en estos animales que tiene en cuenta el lugar de inoculación, la concentración de células fúngicas en las suspensiones y su viabilidad.

Siguiendo esta misma metodología, en el año 2000, Opromolla *et al.*⁴⁷ inocularon suspensiones fúngicas, con concentración de hongos e índice de viabilidad conocidos, en el tejido subcutáneo de los cojines plantares de las patas traseras y de los abazones de 150 hámsteres (*Mesocricetus auratus*). Los abazones del hámster se consideran un sitio inmunológicamente privilegiado, por lo que la inoculación de un agente infeccioso en esta localización favorecería teóricamente la multiplicación del hongo. No obstante, tras evaluar la morfología de la respuesta inflamatoria y la viabilidad y proliferación de hongos, los autores concluyeron que las células del hámster no eran susceptibles a la infección por *Lacazia loboi*, incluso en ausencia de una respuesta inmune contra los antígenos del hongo.

A pesar de estos resultados insatisfactorios con los ratones suizos y los hámsteres, Madeira *et al.*³³, basándose en la posibilidad de que otras cepas de ratones fuesen más susceptibles a *Lacazia loboi*, reprodujeron experimentalmente la enfermedad en 32 ratones de laboratorio BALB/c inoculados con una cantidad conocida de hongos con un índice de viabilidad determinado. La mayoría de los animales presentaron un intenso infiltrado inflamatorio con gran cantidad de células fúngicas, gran parte de ellas, viables. Este numeroso recuento de estructuras fúngicas con un alto índice de viabilidad tras la inoculación, unido al desarrollo de lesiones macroscópicas y hallazgos histopatológicos similares a los encontrados en humanos, permitió a los autores afirmar que esta cepa de ratones es susceptible a *L. loboi* y un buen modelo experimental para estudiar la lacaziosis.

El desarrollo de un adecuado modelo murino de la lacaziosis ha abierto nuevas perspectivas para el estudio de la patogenia de esta infección micótica. Con base en los resultados de Madeira *et al.*³³, Belone *et al.*⁴⁸ ampliaron aún más estas nuevas posibilidades al presentar un modelo murino para el mantenimiento a largo plazo de *L. loboi* en el laboratorio mediante inoculaciones secuenciales en los cojines plantares de ratones BALB/c. Se inocularon por vía intradérmica ambos cojines plantares traseros de 18 ratones BALB/c con una suspensión fúngica obtenida de un cojín plantar de un ratón previamente inoculado con material de lesiones humanas. Los animales presentaron hallazgos histológicos similares a los mostrados por el primer ratón inoculado con material de pacientes, desarrollaron lesiones macroscópicas y el número de hongos obtenido de las lesiones al final del período experimental fue mayor al número de hongos inoculado. Estos datos muestran una reproducción consistente de la enfermedad, siendo la cepa de ratones BALB/c un excelente vehículo para mantener la multiplicación de *L. loboi* en condiciones de laboratorio y con un buen índice de viabilidad. Este modelo experimental pretende paliar

las carencias de conocimiento derivadas de la imposibilidad del cultivo de *L. loboi* en medios artificiales, permitiendo el desarrollo de estudios exhaustivos de este organismo.

Tomando en consideración los resultados previos obtenidos con las cepas de ratones BALB/c y suiza, Madeira *et al.*⁴² quisieron comparar la susceptibilidad de los ratones BALB/c a *L. loboi* con una nueva cepa de ratones, B10.A. Tras la inoculación de ambos cojines plantares traseros de ratones de ambas cepas, se evidenció que el incremento de células fúngicas al final del período de experimentación y su índice de viabilidad fueron menores en los ratones B10.A; los cuales, tampoco desarrollaron lesiones macroscópicas. Ante estos resultados, los autores concluyeron que la cepa BALB/c es más susceptible a la infección por *L. loboi* que la B10.A, reafirmando a esta cepa de ratones BALB/c como el modelo murino adecuado para reproducir experimentalmente la enfermedad.

Como se desprende de todos los estudios anteriores, la determinación de la viabilidad microbiana infecciosa ha demostrado ser esencial para desarrollar con éxito el modelo experimental adecuado. La técnica de inmunofluorescencia con tinción diferencial de diacetato de fluoresceína y bromuro de etidio (DF-BE) ha permitido preparar suspensiones fúngicas con un porcentaje conocido de células viables, y también determinar el índice de viabilidad de las células de *L. loboi* recuperadas mediante biopsia o punción-aspiración con aguja fina de animales experimentalmente infectados⁵⁰. Sin embargo, para permitir la estandarización de los materiales experimentales desarrollados, es necesaria la determinación de la validez de la técnica empleada. Para ello, dado que la técnica de tinción vital no se puede comparar con el método de referencia que sería el recuento de unidades formadoras de colonias en un cultivo *in vitro* de *L. loboi*, Vilani-Moreno *et al.*⁴⁹ emplearon el modelo murino desarrollado por Madeira *et al.*³³ para validar esta técnica. Inocularon los cojines plantares traseros de 56 ratones BALB/c con dos tipos de suspensiones fúngicas, una mantenida a 25°C hasta que no se detectaron hongos viables en DF-BE y otra en la que los hongos se estimaron como viables con esta técnica (grupo control). Al final del experimento, los animales inoculados con hongos no viables tenían infiltrados limitados o estaban ausentes, mientras que en el grupo control, el 63% de los animales sacrificados tenían lesiones macroscópicas con infiltrados granulomatosos extensos y gran cantidad de hongos, muchos de ellos viables. Estos resultados sugieren que la tinción vital de DF-BE es un método sensible y específico para la determinación de la viabilidad en *L. loboi*. Este estudio aporta los datos definitivos que garantizan el empleo de la cepa de ratones BALB/c como un buen modelo experimental para el estudio de la lacaziosis.

5.3.2 Histopatología y mecanismos inmunes subyacentes:

En la lacaziosis, la interacción dinámica entre el agente patógeno y el huésped da como resultado una enfermedad inflamatoria crónica cuyos aspectos fisiopatológicos aún no se conocen bien⁹⁵. Hasta principios de siglo, la mayoría de los estudios sobre la respuesta inmune humoral se han basado en la reactividad cruzada antigénica entre *Paracoccidioides brasiliensis* y *Lacazia Lobo*i. Así mismo, la respuesta inmune celular también ha recibido poca atención, hipotetizando una deficiencia parcial de la inmunidad celular basándose en los resultados de pruebas cutáneas con diferentes antígenos fúngicos y bacterianos⁸⁷. Sin embargo, la combinación de métodos inmunohistoquímicos clásicos con el desarrollo de un adecuado modelo experimental de la enfermedad y la consecución de nuevos conocimientos en biología molecular e ingeniería genética, facilitaron, en los últimos años, una mejor comprensión de la enfermedad y su patogenia.

Desde su fase saprófita en la vegetación, el suelo y el agua, *L. loboi* obtiene acceso a la piel a través de eventos traumáticos. Una vez en la dermis, el hongo desencadena una intensa reacción histiocítica e inicia un lento proceso de replicación, lo que explica el prolongado período de incubación y el desarrollo tardío de las lesiones¹⁴⁰.

Vilani-Moreno *et al.*⁸⁸ caracterizaron, mediante técnicas inmunohistoquímicas, la población de células mononucleares presentes en las lesiones cutáneas de pacientes con lacaziosis. En vista de sus resultados, histopatológicamente, esta micosis se caracteriza por una reacción granulomatosa a nivel de la dermis, con una disposición desorganizada de las células, las cuales mantienen el siguiente orden en frecuencia: histiocitos CD68⁺ > linfocitos T CD3⁺ > linfocitos T auxiliares CD4⁺ > linfocitos T citotóxicos CD8⁺ > células NK CD57⁺ > células plasmáticas CD79⁺ > linfocitos B CD20⁺.

Por tanto, el granuloma se compone principalmente por histiocitos y células gigantes multinucleadas, tanto de tipo cuerpo extraño como de Langhans; además de una gran cantidad de células fúngicas, muchas de ellas con datos morfológicos de inviabilidad (cápsulas vacías con escaso contenido intracitoplasmático) y fagocitadas por estas células del sistema mononuclear fagocítico.

Los linfocitos están presentes en el infiltrado inflamatorio en un número discreto a moderado, dispersos dentro del granuloma entre los histiocitos y las células gigantes multinucleadas o formaron pequeños agregados alrededor de los vasos sanguíneos. De forma más infrecuente, estas células se distribuyen difusamente debajo de la epidermis, formando un manto subepidérmico. La mayoría son linfocitos T CD4⁺, con una relación CD4⁺:CD8⁺ de aproximadamente 3:2.

La siguiente población celular en frecuencia, las células NK, se encuentran debajo de la epidermis, dispersas dentro del infiltrado inflamatorio y cerca de los histiocitos. Las células plasmáticas y los linfocitos B se distribuyen más escasamente en el infiltrado y los neutrófilos se observaron en un número mínimo en la mayoría de las lesiones examinadas.

Considerando los resultados obtenidos, en los que se observa una gran cantidad de hongos en las lesiones y una disposición desorganizada de las células en el granuloma, se plantea la hipótesis de que los pacientes con lacaziosis podrían presentar alteraciones en la inmunorregulación, probablemente responsables de la incapacidad de contención del hongo⁸⁸. Consecuentemente, a raíz de este estudio, se iniciaron múltiples investigaciones que buscaron caracterizar la respuesta inmune sistémica y tisular en la infección por *Lacazia loboi*.

Las células dendríticas de la piel son centinelas de la vigilancia inmune local, potentes células presentadoras de antígenos que inducen una respuesta inmune específica⁹⁶. Dado su importante papel tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa⁹⁴, varios autores pretendieron determinar su presencia y función en la lacaziosis. Pagliari *et al.*⁹⁴, tras observar la ausencia de expresión de antígenos específicos de células dendríticas plasmocitoides (CD123 y BDC-2) en las lesiones de 42 pacientes, concluyeron que estas células presentadoras de antígenos no están involucradas en la respuesta inmune contra *L. loboi*; lo que apoyaría la hipótesis de una posible inmunodeficiencia celular local en el lugar de infección. Paralelamente, al estudiar la población de células de Langerhans (CL) utilizando el marcador CD1a, Quaresma *et al.*⁹² no observaron diferencias, ni en la morfología ni en el número de estas células, entre las lesiones de lacaziosis y la piel normal (grupo control). Ante estos datos, se sugirió que *L. loboi* podría poseer un mecanismo de escape del sistema inmune local para evadir la presentación de antígenos por parte de las CL⁹². Sin embargo, Barboza *et al.*⁹⁶ revisaron la presencia de CL en lesiones de lacaziosis utilizando un anticuerpo anti-langerina (CD207), marcador más sensible y específico que

el CD1a. Las CL apenas se distribuyeron a lo largo de la epidermis en las lesiones y, en algunos casos (15%), incluso estaban ausentes. Sin embargo, se detectó la expresión de langerina en células de la dermis, distribuidas en el infiltrado inflamatorio, de 9 lesiones cutáneas (22%), 5 de ellas con expresión negativa en la epidermis. A pesar de que el análisis comparativo con el grupo control (piel normal) reveló una disminución en el número de estas CL en las muestras de piel afectada, la expresión de este marcador altamente sensible y específico en el infiltrado inflamatorio dérmico podría representar, según los autores⁹⁶, la presencia y participación de otro subconjunto de células dendríticas. En este mismo estudio⁹⁶ también se evaluó la población de dendrocitos dérmicos a través de la expresión del FXIIIa, corroborando la participación de estas células en la respuesta inmune *in situ* contra *Lacazia loboi*.

La predominancia de histiocitos en el infiltrado inflamatorio de las lesiones y la presencia de numerosas células fúngicas, muchas de ellas localizadas en el interior de estos fagocitos⁸⁸, reafirman la importancia de que la inmunidad celular esté preservada para dificultar la persistencia y la progresión de la enfermedad. En esta línea, Xavier *et al.*⁹⁰ evaluaron, mediante inmunohistoquímica, la presencia de TGF- β 1 y de macrófagos (CD68⁺), así como el grado de fibrosis, en 25 biopsias de pacientes con lacaziosis. La abundancia de bandas de colágeno observada en las muestras, así como el inmunomarcaje débil de CD68 visto en los macrófagos, sugieren que el TGF- β juega un papel fundamental en la etiopatogenia de la infección por *Lacazia loboi*, ejerciendo un doble efecto: inhibir la actividad de los macrófagos, deteriorando la respuesta inmune celular; e inducir fibrosis, responsable del aspecto queloide frecuentemente adquirido por las lesiones⁹⁰.

En vista de estos hallazgos y del papel de las citocinas en las interacciones celulares, Vilani-Moreno *et al.*⁹³ determinaron, mediante métodos inmunohistoquímicos, la presencia de las citocinas IL-10, TGF- β 1 y TNF- α , así como la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS, por sus siglas en inglés), en las lesiones de 16 pacientes. Los resultados mostraron que TGF- β 1 era la citocina más frecuentemente expresada por las células del infiltrado inflamatorio, seguida de IL-10. Hubo una positividad mínima a discreta de las células que expresan iNOS. El TNF- α fue el que se expresó con la frecuencia más baja. La importante expresión de TGF- β 1 e IL-10 en los infiltrados inflamatorios del presente estudio sugiere que estas citocinas actúan inhibiendo la respuesta inmune celular y, en consecuencia, la activación de los macrófagos; reforzando lo expuesto previamente por Xavier *et al.*⁹⁰. La expresión de iNOS en escasas células del infiltrado inflamatorio refuerza esta hipótesis, pues esta enzima es la encargada de producir óxido nítrico, el mecanismo fundamental en la eliminación de agentes infecciosos en el interior de los macrófagos. Se mantiene así un estado tolerogénico incapaz de eliminar las células fúngicas, induciendo una tolerancia progresiva del hospedador hacia el hongo, dando como resultado la multiplicación y el mantenimiento de *L. loboi* en las lesiones cutáneas⁹³.

Los resultados anteriores evidenciaron la necesidad de caracterizar mejor el fenotipo del infiltrado inflamatorio así como la participación de otras citocinas y factores de crecimiento en la respuesta tisular del huésped en la lacaziosis⁹⁰.

La cuantificación de las citocinas de macrófagos y linfocitos en el sobrenadante de cultivo celulares mononucleares de pacientes con lacaziosis ha mostrado niveles elevados de IL-4 e IL-6 y niveles más bajos de IL-2, lo que sugiere un desequilibrio en la producción de citocinas, mostrando, según sus autores Vilani-Moreno *et al.*⁸⁷, un predominio del perfil Th2; un hecho que puede alterar la capacidad de estos pacientes para regular los mecanismos responsables de la contención del patógeno. Este hallazgo fue apoyado por la determinación de inmunoglobulinas y complemento en lesiones tisulares que reveló

depósitos de IgG, IgA, IgM y C3 en el 91%, 27%, 18% y 100% en las biopsias de once pacientes, respectivamente⁸⁹. Paralelamente, un estudio reciente de Mendoza *et al.*⁵⁸ demostró la presencia de anticuerpos IgG que reconocen un antígeno inmunodominante de alto peso molecular (~193-kDa) de *L. loboi* en el suero de múltiples huéspedes (humanos, delfines y ratones infectados experimentalmente), lo que refuerza la hipótesis del predominio del perfil Th2 en la respuesta inmune frente a esta micosis, pues este patrón estimula la respuesta inmune humoral. En este contexto, Vilani-Moreno *et al.*⁹⁷, evaluaron la respuesta inmune de 30 ratones BALB/c con lesiones macroscópicas tempranas y tardías (5 y 13 meses después de la inoculación, respectivamente). El análisis del infiltrado inflamatorio de las lesiones de los cojines plantares mostraron un predominio de macrófagos y células gigantes multinucleadas en los dos puntos de tiempo estudiados, similar a los informes de la enfermedad en humanos⁸⁸. Por su parte, el análisis de las células del lavado peritoneal evidenció una mayor producción espontánea de IL-10 a los 13 meses postinoculación en comparación con la producción a los 5 meses postinoculación y con el grupo control. Así mismo, no se encontraron diferencias en los niveles de IL-2, IL-12 y IFN- γ , lo que concuerda con la importante expresión de IL-10 observada en estos ratones, sugiere una menor participación de las citocinas Th1 y corrobora los hallazgos de un perfil de respuesta Th2 en la enfermedad humana⁹⁷.

Tomados en conjunto, los resultados anteriores sugieren que la génesis de los síntomas de la enfermedad se relaciona con la respuesta inmune celular defectuosa del huésped, secundaria a una menor actividad metabólica de los macrófagos, inducida por un predominio de un patrón de citocinas Th2, principalmente IL-4 e IL-6, y una importante expresión de TGF- β e IL-10¹⁰⁰. Si bien todos estos hallazgos previos se interpretaron originalmente como evidencia adicional de una respuesta inmune Th2 en las lesiones de lacaziosis, el conocimiento actual nos permite hipotetizar que la presencia de linfocitos T reguladores (Treg) puede explicar la producción local de TGF- β 1 e IL-10. En este sentido, Azevedo *et al.*¹⁰² pretendieron aclarar todas estas cuestiones y definir completamente la respuesta inmune local en términos de su fenotipo de células T. Para ello, se analizaron 102 biopsias cutáneas de pacientes con lacaziosis mediante PCR en tiempo real para detectar en ellas la expresión del ARNm que codifica las citocinas y los factores de transcripción característicos de los perfiles Treg (TGF- β 1, FoxP3, CTLA4, IKZF2 e IL-10), Th1 (T-bet e IFN- γ), Th2 (GATA3, IL-5, IL-4, IL-13 e IL-33) y Th17 (RORC, IL-17A, IL-17F e IL-22).

Para el perfil Th1 se encontró que el análisis de los niveles de ARNm de IFN- γ , la citocina prototípica de la respuesta Th1, no reveló diferencias significativas entre los pacientes y el grupo control (biopsias de piel normal). IFN- γ desempeña un papel crítico en la eliminación de los patógenos intracelulares, como lo es *L. loboi*, a través de la activación de macrófagos. Por tanto, es posible hipotetizar que la ausencia de altos niveles de IFN- γ puede contribuir a la persistencia de *L. loboi* en las lesiones de los pacientes.

Para el perfil Th17 se encontró que solo la expresión de las citocinas IL-17A e IL-17F era significativamente mayor en pacientes en comparación con los controles. Según los autores¹⁰², estos resultados muestran una respuesta Th17 que no proporciona una protección efectiva contra *L. loboi* y plantean dos hipótesis: que no se produce una respuesta Th17 lo suficientemente robusta o bien que a pesar de que la IL-17 contribuya al reclutamiento de monocitos al sitio de infección, especialmente neutrófilos, lo que en teoría proporcionaría cierta protección, la ausencia de una respuesta Th1 local robusta conduce a la persistencia del hongo. Los hallazgos histológicos en las lesiones apoyan esta última hipótesis, pues los neutrófilos no son frecuentes en el infiltrado inflamatorio⁸⁸.

También se consideró la expresión de objetivos específicos del perfil Treg. Los niveles de expresión de TGF- β 1, IL-10, CTLA4 y FoxP3 fueron significativamente mayores en las lesiones de los pacientes que en el grupo control. Estos resultados sugieren que las células Treg actúan como células inmunosupresoras activas en las lesiones de lacaziosis, presentando un papel dominante sobre los subconjuntos Th, dando como resultado un control deficiente de la enfermedad. Por tanto, los productos Treg ampliamente expresados en lesiones de lacaziosis, como TGF- β 1 e IL-10, pueden inhibir la síntesis de IFN- γ , lo que explicaría la pobre expresión de esta citoquina en las lesiones y, en consecuencia, la ausencia de una respuesta inmune Th1 robusta. Además, las células Treg y sus productos pueden limitar la polarización y la función efectora de las células Th17, lo que explicaría la expresión limitada de sus marcadores en las lesiones. Un estudio reciente demostró que las células IL-17⁺ superaron en número a las células FOXP3⁺ en las lesiones de pacientes con lacaziosis. Este informe es consistente con los hallazgos con respecto a la expresión de IL-17 y FOXP3 en el presente estudio. Sin embargo, sus autores, Kanashiro-Galo *et al.*¹⁰⁰, concluyeron que altos niveles de citoquinas Th17 podrían superar los efectos de las células Treg. Esta afirmación no considera el hecho de que los Treg constituyen una fracción muy pequeña de los subconjuntos de linfocitos, por lo que no es sorprendente que los linfocitos colaboradores, como las células IL-17⁺ (Th17), superen en número a las células FOXP3⁺ (Treg). Consecuentemente, el análisis simple de las proporciones IL-17⁺/FOXP3⁺ en las lesiones sin comparaciones con las muestras de control y/o con otras formas o etapas de la lesión no son necesariamente informativas del verdadero equilibrio de las células T¹⁰².

Al analizar los objetivos del perfil Th2, no se observaron diferencias en los niveles de IL-5, IL-13 o IL-33 entre los pacientes y el grupo control, pero el factor de transcripción GATA3 y la citocina IL-4 mostraron una expresión menor en los pacientes. Esto entraría en discusión con los resultados del estudio de Vilani-Moreno *et al.*⁸⁷, que revelaron sobreexpresión de IL-4 en el sobrenadante de los cultivos celulares de pacientes. Sin embargo, los presentes datos están en línea con la hipótesis de un dominio de células Treg en las lesiones, pues esta población celular, además de inhibir la función de las células Th1 y Th17, como ya se ha puntualizado, también limita la función del subconjunto Th2¹⁰².

En conclusión, los hallazgos de Azevedo *et al.*¹⁰² indican un predominio de células Treg en la lacaziosis. Esta población celular inhibiría las respuestas protectoras que ofrecen los linfocitos Th1 y Th17 contra hongos intracelulares como *L. loboi*. Esta supresión, evidenciada por la baja expresión de las citocinas de estos linfocitos T colaboradores en las lesiones, permite la activación alternativa del macrófago, lo que resultaría en un proceso antiinflamatorio que favorecería la multiplicación de *L. loboi*, haciendo que la persistencia del hongo en las lesiones sea más probable. En definitiva, las células Treg pueden jugar un papel clave en la patogenia de la lacaziosis al poner en marcha mecanismos antimicóticos deteriorados. Sin embargo, se requieren estudios funcionales para confirmar esta hipótesis de inmunorregulación mediada por células Treg en las lesiones y aclarar el grado de participación del perfil de respuesta Th2 en la patogenia de la enfermedad.

Tras los histiocitos y los linfocitos T CD4⁺, las siguientes células en frecuencia que constituyen el granuloma de las lesiones son los linfocitos T CD8⁺ y las células NK⁸⁸. Por tanto, para comprender los mecanismos inmunes subyacentes en las lesiones de lacaziosis, es imprescindible definir el papel de la respuesta inmune citotóxica. Con este objetivo, Alexandre *et al.*¹⁰³ confirmaron la presencia de células que expresan granzima B en el infiltrado inflamatorio, lo que sugiere que los linfocitos T CD8⁺ y las células NK presentes en las lesiones actúan contra *L. loboi* ejerciendo su función citotóxica, lisando macrófagos infectados con el hongo a través de la exocitosis de gránulos de perforina y granzima.

Otro mecanismo importante que ejerce un papel destacable en la lisis *in situ* de células de *L. loboi* es el sistema del complemento (SC), uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad innata y humoral contra los microorganismos⁸⁹. Vilani-Moreno *et al.*⁸⁹ demostraron, empleando sueros de pacientes y suspensiones de células fúngicas procedentes de los cojines plantares de ratones BALB/c previamente inoculados, la capacidad de *L. loboi* para activar el sistema del complemento por su vía alternativa. Paralelamente, estos autores⁸⁹ demostraron depósitos de IgG, IgA, IgM y C3 en la pared fúngica de 91%, 27%, 18% y 100% en las biopsias de 11 pacientes, respectivamente. La detección de C3 en todas las lesiones analizadas fue interpretado como la capacidad del hongo para activar el SC por la vía alternativa. No obstante, dado que también se observaron depósitos de IgG en la pared fúngica, es posible que la presencia de C3 también resulte de la activación de la vía clásica a través de una reacción antígeno-anticuerpo. Todos estos datos sugieren que las inmunoglobulinas y el complemento potencian la opsonización, favoreciendo la endocitosis y la destrucción del hongo a través de la actividad citotóxica de linfocitos T CD8⁺ y células NK, ya que, como venimos comentando anteriormente, los mecanismos microbicidas de las células fagocíticas parecen estar inhibidos por acción de la inmunorregulación de las células Treg y Th2. Estos datos apoyan observaciones previas de Vilani-Moreno *et al.*⁸⁶ quienes evidenciaron un mayor índice fagocítico al agregar, en los cultivos celulares de monocitos sanguíneos de pacientes, suero fresco (33%), en comparación a agregar suero inactivado (24%).

Los últimos elementos que es necesario caracterizar en la respuesta contra *L. loboi* son los vasos sanguíneos y linfáticos, como componentes activos del proceso inflamatorio e imprescindibles para la llegada de células del sistema inmune al lugar de infección. Mediante inmunohistoquímica, Quaresma *et al.*⁹⁵ evaluaron la densidad de los vasos sanguíneos (CD34⁺) y linfáticos (podoplanina⁺), así como la expresión de las moléculas de adhesión celular ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en biopsias de 24 pacientes con lacaziosis. Los análisis comparativos con biopsias de piel normal mostraron una densidad menor tanto de vasos sanguíneos como linfáticos en las lesiones. La importante expresión de TGF- β demostrada en la lacaziosis^{90,93,102} puede reducir los estímulos angiogénicos, inhibiendo la proliferación de las células endoteliales, limitando así el aumento del número de vasos en las lesiones. Así mismo, la degradación de fibras elásticas y la intensa fibrosis en el lecho inflamatorio también pueden explicar la regresión vascular⁹⁵.

La pérdida de vasos sanguíneos puede causar hipoxia tisular, incrementando la intensidad de la fibrosis en las lesiones. Además, como *L. loboi* habita en la vegetación, el suelo y el agua, probablemente esté bien adaptado a ambientes con poco oxígeno⁹⁵.

La pérdida de vasos linfáticos resulta en la acumulación de líquido intersticial que, a su vez, dificulta: la entrada de células dendríticas; el establecimiento de una respuesta inmune adaptativa adecuada; y la maduración y migración de las células de Langerhans hacia los ganglios linfáticos⁹⁵. Esto podría explicar la discreta positividad de marcadores específicos de células dendríticas observada en las lesiones^{92,94,96}.

En lo referente al estudio de la función de la microvasculatura en el lugar de infección, las lesiones de los pacientes mostraron un número significativamente mayor de vasos con células endoteliales que expresan ICAM-1 y VCAM-1 en su superficie en comparación con su expresión en las células endoteliales de la piel normal. En contraste, el número de vasos teñidos con E-selectina no difirió significativamente entre las muestras de piel afectada y el grupo control. Estos resultados podrían explicarse por los niveles elevados de TGF- β en las lesiones, pues inhiben la expresión de E-selectina, pero no interfieren con la expresión de ICAM-1 y VCAM-1. Por tanto, ICAM-1 y VCAM-1 son dos componentes

importantes para el reclutamiento de leucocitos en la lacaziosis, responsables, junto con la producción de quimiocinas por el endotelio activado, de la marcada presencia de macrófagos en las lesiones⁸⁸. Por su parte, la E-selectina media el contacto inicial del endotelio activado con las células Th1 y Th17, pero no con las células Th2, lo que refuerza los hallazgos previos sobre el papel de los linfocitos Th2 y Treg, pero no de los Th1 y Th17, en la patogenia de la enfermedad¹⁰². Por tanto, la baja expresión de E-selectina en las lesiones por acción del TGF- β podría traducirse en una inhibición del influjo de células inmunitarias al sitio de infección, creando un microambiente inmunosupresor caracterizado por una respuesta deficiente de la inmunidad celular a nivel local.

En síntesis, los resultados anteriores evidencian una disfunción microvascular en las lesiones inducida por *L. loboi*, lo que se refleja en la progresión clínica de la enfermedad. La piel dañada contiene una densidad reducida de vasos que parece limitar el hongo al sitio de infección e interfiere con la circulación adecuada de las células y con el establecimiento de una respuesta inmune adaptativa adecuada. Además, la activación endotelial, que consiste en la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 y la inhibición de E-selectina, permite el mantenimiento del proceso infeccioso haciendo que este se cronifique⁹⁵.

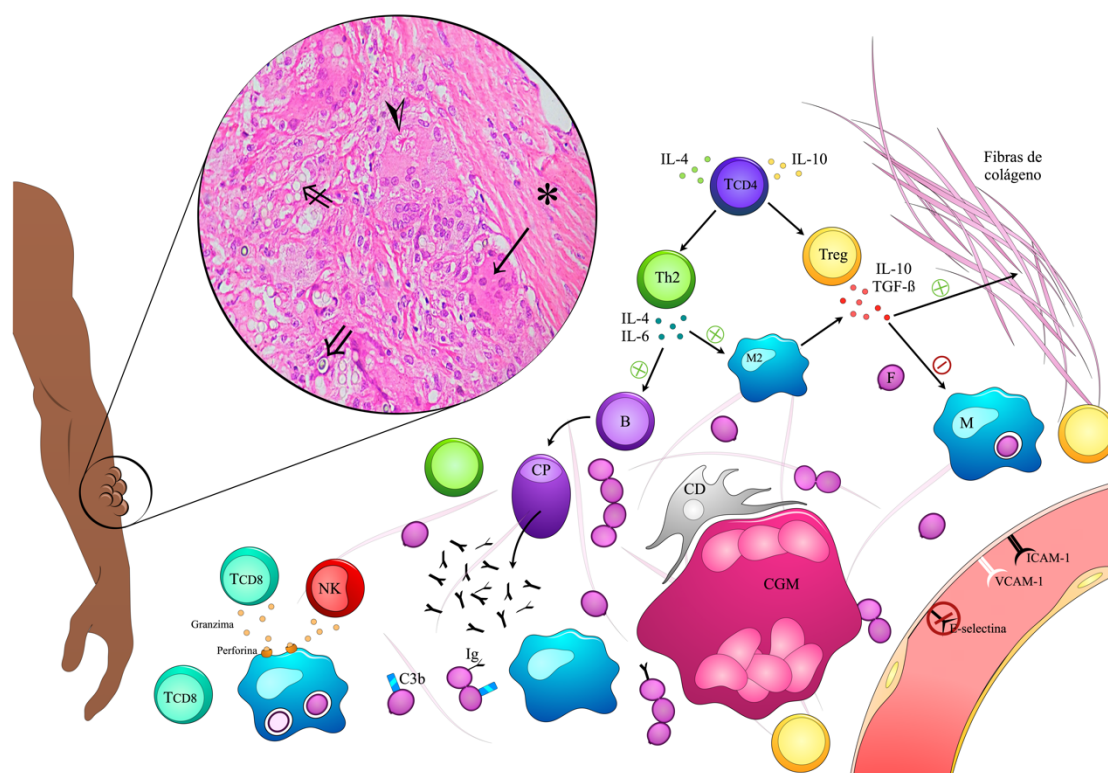


Figura 4. Representación esquemática de la histología y los mecanismos inmunes subyacentes en la lacaziosis. Las células Treg liberan IL-10 y TGF- β que inhiben la actividad de los macrófagos e inducen fibrosis. El patrón de citocinas Th2 estimula la respuesta humoral y permite la activación alternativa del macrófago (M2), aumentando la producción del IL-10 y TGF- β . Con la activación de linfocitos B y células plasmáticas (CP) se liberan anticuerpos (Ig) que junto con la activación del sistema del complemento por la vía alternativa (C3b) potencian la opsonización, favoreciendo la endocitosis y la destrucción del hongo a través de la actividad citotóxica de linfocitos T CD8⁺ y células NK. También se representa la disfunción microvascular con la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 pero no de E-selectina. La sección histológica muestra las características microscópicas de las lesiones a nivel de la dermis, donde se aprecia el infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por histiocitos, células gigantes multinucleadas (⇐) y numerosas células fúngicas (⇐), algunas de ellas con datos de no viabilidad (≠).

Obsérvese la presencia de un cuerpo asteroide (➤) y la gran cantidad de fibras de colágeno (*).

M, macrófago; CD, célula dendrítica; CGM, célula gigante multinucleada; F, célula fúngica (imagen microscópica modificada del estudio de Francesconi *et al.*¹⁴)

A la luz de los nuevos conocimientos sobre los mecanismos inmunes subyacentes en la patogenia de la lacaziosis, algunos autores atribuyeron la génesis de los síntomas de la enfermedad a las alteraciones evidenciadas en la inmunorregulación⁹¹. Un microambiente inmunosupresor caracterizado por una respuesta deficiente de la inmunidad celular a nivel local, agravado por una disfunción microvascular, se hace clínicamente evidente en la evolución crónica de la enfermedad, con un crecimiento lento e insidioso de las lesiones¹⁴⁰. Sin embargo, a pesar de los múltiples avances, y en contraste con estas asociaciones, se han publicado casos de lacaziosis en pacientes con inmunodeficiencia celular severa y este estado de inmunosupresión no ha conducido al desarrollo de cuadros más diseminados ni de mayor gravedad. Un ejemplo de esto es el caso de un paciente con lacaziosis coinfectado con VIH¹³¹, con un recuento de linfocitos T CD4⁺ de 146 células/ μ l y una carga viral de 60000 copias/ml, en cuyas lesiones no se han observado cambios en el patrón histológico ni modificaciones clínicas⁹¹. Más recientemente, Papadavid *et al.*¹²³ describieron el caso de una agricultora en la costa griega que a pesar de la inmunodepresión y el mal estado general de la paciente (diabetes mellitus tipo II, hepatitis colestásica tratada con corticoides e inmunodeficiencia común variable), la lacaziosis se manifestó como una lesión única, de 7 meses de evolución y 3 centímetros de diámetro, en la parte interna del muslo izquierdo. A estas evidencias se unen los estudios de Barbosa *et al.*^{99,101} que evaluaron los efectos de la desnutrición proteico-calórica en la respuesta inmune de ratones BALB/c inoculados con *Lacazia loboi* en los cojines plantares. Los resultados mostraron que la infección no ejerció una gran influencia en el peso corporal de los ratones y la desnutrición fue un factor desfavorable para el índice de viabilidad, el número de hongos, el tamaño de la lesión macroscópica en los cojines plantares y la producción de H₂O₂, NO, IL-2, IL-10 e IFN- γ por las células del lavado peritoneal¹⁰¹. Este hecho es inesperado dado que la desnutrición se ha asociado más comúnmente con una mayor susceptibilidad a los agentes infecciosos, pues se considera una importante causa de inmunodeficiencia al interferir en la producción de anticuerpos, la capacidad microbicida de los fagocitos y la producción de mediadores pro y antiinflamatorios⁹⁸. Este hallazgo plantea que la desnutrición en la lacaziosis puede causar cierta resistencia al crecimiento del hongo, lo que podría explicarse, en parte, por la competencia por los nutrientes entre el huésped y el patógeno⁹⁹. Sin embargo, los propios autores admiten no haber conseguido determinar el mecanismo fundamental para explicar sus resultados⁹⁹.

Estas evidencias aparentemente paradójicas plantean la necesidad de realizar nuevos estudios funcionales para confirmar las hipótesis actuales sobre la inmunorregulación en la enfermedad y nuevas investigaciones que caractericen otros mecanismos que puedan estar implicados y permitan dar cohesión a los resultados experimentales y la expresión clínica de las lesiones.

5.3.3 Correlación entre la respuesta inmune y las distintas presentaciones clínicas:

El cuadro clínico de la lacaziosis es muy variable tanto en la distribución como en el número y la morfología de las lesiones²⁰. La presentación clínica más común es una lesión queloidea, sin embargo, también se han descrito formas: ulceradas, infiltrativas, verrucosas, vegetantes/tumorales o que se comporten de forma similar a un goma¹². Así mismo, se han descrito casos de pacientes con una única lesión y pacientes que han desarrollado múltiples lesiones. Dentro de este último grupo, se diferencian formas multifocales (múltiples lesiones en una misma extremidad) y formas diseminadas²⁰.

Paralelamente a los grandes avances en la caracterización de los mecanismos inmunológicos subyacentes a la patogenia de la enfermedad, varios autores intentaron determinar los factores responsables del gran polimorfismo de las lesiones cutáneas en la lacaziosis. En su estudio sobre el papel de la respuesta inmune citotóxica en la lacaziosis, Alexandre *et al.*¹⁰³ no encontraron diferencias al comparar la presencia de linfocitos T CD4⁺, linfocitos T CD8⁺ y células NK entre lesiones queloideas y verrucosas. Del mismo modo, el análisis estadístico realizado por Vilani-Moreno *et al.*⁹³ no mostró diferencias significativas al comparar la expresión de IL-10, TGF-β1, TNF-α e iNOS entre pacientes con las formas localizadas y no localizadas de la enfermedad. Sin embargo, Azevedo *et al.*¹⁰², al realizar un análisis comparativo de la expresión de las citocinas asociados con los patrones de respuesta Th1, Th2, Th17 y Treg entre pacientes con lesiones únicas y pacientes con lesiones múltiples, encontraron que TGF-β1 se expresaba más intensamente en pacientes con una sola lesión localizada, mientras que los niveles de IL-5 e IL-17A fueron significativamente mayores en pacientes con múltiples lesiones.

Una mayor expresión de TGF-β1 en los pacientes con una única lesión fue un dato inesperado pues, al estar asociada con la inmunosupresión, se esperaban niveles más altos en el grupo de lesiones múltiples. No obstante, se puede hipotetizar que los efectos profibróticos de esta citocina en las lesiones favorece la contención de los granulomas y, por tanto, limita el crecimiento y extensión de las lesiones¹⁰².

La mayor expresión de la IL-5 en el grupo de lesiones múltiples indica que puede influir en la diseminación de la enfermedad. Esta citocina se asocia con el reclutamiento y la supervivencia de eosinófilos, los cuales producen IL-4, contribuyendo al desarrollo de la respuesta Th2. Sin embargo, los eosinófilos son escasos en el infiltrado inflamatorio y es poco probable que jueguen un papel destacado y justifiquen estos niveles de IL-5¹⁰².

Por su parte, la sobreexpresión de IL-17A, pero no de IL-17F, en los grupos con lesiones múltiples sugiere una respuesta Th17 local poco robusta. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que la respuesta Th17 no proporciona protección efectiva contra la infección por *L. loboi*, debido, probablemente, a las características intracelulares de este hongo¹⁰².

Oliveira Carneiro *et al.*¹¹⁹ atribuyen la falta de consistencia entre los resultados de los artículos anteriores al empleo de lesiones obtenidas de diferentes pacientes y de diferentes áreas del cuerpo, pues el sistema inmunitario de la piel ejerce diferentes funciones según el área analizada. Consecuentemente, estos autores evaluaron la respuesta inmune en diferentes tipos de lesiones, pero obtenidas de la misma área corporal de un mismo paciente, un varón de 54 años con una forma diseminada de la enfermedad. En las lesiones queloideas encontraron una mayor expresión de IL-1β y TNF-α, esto es, más próximo a un perfil Th1, que ofrecería una protección más efectiva contra el hongo patógeno; mientras que en las lesiones infiltrativas, encontraron mayor expresión de IL-10 y TGF-β, más próximo al perfil de citocinas propio de los linfocitos Treg, que como se desprende de las investigaciones previas, juegan un papel clave en la patogenia de la lacaziosis al poner en marcha mecanismos antimicóticos deteriorados¹⁰².

Los resultados de los artículos anteriores no aportan datos concluyentes que justifiquen el polimorfismo de las lesiones y el porqué del desarrollo de diferentes formas de la enfermedad en los pacientes, si bien han reforzado la hipótesis sobre la importancia de la inmunorregulación de los linfocitos Treg y, en especial, del papel del TGF-β tanto en el número como en el aspecto de las lesiones. Además, estos hallazgos permiten inferir que las características clínicas de la lacaziosis comprenden un espectro que va desde la susceptibilidad a la resistencia frente a la infección¹¹⁹, pero no debe ser el único factor determinante del cuadro clínico. Según Opromolla *et al.*¹³⁸, otros elementos que pueden

jugar un papel en la variedad de la presentación clínica son la inoculación múltiple del hongo y/o la diseminación linfohematógena en pacientes con lesiones diseminadas. Pese a la plausibilidad de dicha hipótesis, se han dedicado pocos esfuerzos en desentrañar los mecanismos de propagación de la infección desde el foco primario¹³⁸. La mayoría de los casos que recogen formas de la enfermedad multifocal, especialmente en los que se describe una lesión índice rodeada de lesiones satélites, sugieren la extensión por contigüidad, por autoinoculación o por diseminación linfática. Así mismo, los traumatismos repetidos por reexposición al agente no pueden descartarse como causa de desarrollo de nuevas lesiones en pacientes que permanecen bajo el riesgo epidemiológico de infectarse¹⁴. En los últimos veinte años, no se ha encontrado reflejado en la literatura ningún caso de afectación orgánica que apoye la diseminación hematógena de la infección aunque, según algunos autores, la extensión profusa de las lesiones cutáneas en algunos pacientes apoya la teoría de la diseminación hematógena¹⁴⁰. Los estudios de Quaresma *et al.*⁹⁵ que revelan una reducción de la densidad de los vasos sanguíneos y linfáticos en las lesiones de lacaziosis podrían explicar por qué la diseminación a otros órganos es rara a pesar del gran número de células fúngicas presentes en el infiltrado inflamatorio⁸⁸. En contraste, y pese a que estos autores indicaron que hasta en el 41,66% de sus muestras no se observaron vasos linfáticos⁹⁵, sí se ha evidenciado la posibilidad de la propagación linfática con la descripción de casos de pacientes con compromiso ganglionar¹³⁸. Solo estudiando los ganglios linfáticos se pueden ofrecer pistas sobre la progresión de la micosis. La afectación de un solo ganglio linfático en casos de infección diseminada puede sugerir la propagación del organismo a través de una ruta linfohematógena. Por el contrario, la afectación de varias estaciones de ganglios linfáticos sugeriría múltiples inoculaciones¹³⁸. En relación con estos conceptos y resultados, se deduce la limitación del tratamiento actual de las lesiones localizadas, basado únicamente en la resección quirúrgica de las mismas, de forma que la alta incidencia de recurrencia de la enfermedad podría justificarse por esta diseminación linfática¹³⁸.

En síntesis, la interacción dinámica entre el agente patógeno y el huésped da como resultado una enfermedad inflamatoria crónica cuyos aspectos fisiopatológicos aún no se conocen completamente⁹⁵. Continúa habiendo muchos aspectos clínicos y patogénicos que aún no se han descrito e interpretado satisfactoriamente¹³⁸, de forma que se precisan nuevos estudios que aclaren los mecanismos inmunes subyacentes implicados en la lacaziosis, así como su forma de transmisión y diseminación; lo que permitiría nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos que conducirían a un mejor manejo de la enfermedad.

5.4. Clínica:

A pesar de los avances conseguidos en torno a la comprensión de los aspectos etiológicos y patogénicos de la enfermedad, la caracterización del cuadro clínico de la lacaziosis, al igual que sucedía con los datos epidemiológicos, continúa basándose en revisiones bibliográficas y documentaciones de casos o series de casos. Consecuentemente, y siguiendo el mismo esquema empleado en la descripción de la epidemiología de la enfermedad, en el presente texto se pretende recoger las descripciones más actualizadas que caractericen las diferentes formas clínicas de esta micosis, empleando para ello, los datos expuestos en el estudio epidemiológico con mayor calidad en su diseño experimental: el estudio retrospectivo en Acre, Brasil, de Woods *et al.*²⁰; complementado con las observaciones recogidas en las revisiones bibliográficas más completas, exhaustivas y recientes sobre la clínica de la lacaziosis, realizadas en 2007 por Paniz-Mondolfi *et al.*¹⁴⁰, en 2009 por Ramos-E-Silva *et al.*¹² y en 2014 por Francesconi *et al.*¹⁴.

Todos estos datos se confrontarán con las descripciones de los casos únicos o series de casos documentados en la literatura en los últimos 20 años que cuenten con una buena caracterización clínica de la enfermedad (tabla 3), para corroborar la vigencia de muchos de estos conocimientos.

Tabla 3. Descripción del cuadro clínicos de los casos documentados en forma de publicación de un caso o series de casos de lacaziosis entre los años 1999 y 2019

Autor, año de publicación (referencia)	TE	Localización de las lesiones	AP y SS	ADP	Descripciones de las lesiones
Garcia <i>et al.</i> , 2019 ¹¹⁰	2a.	Hombro izdo. (localizada)	Prurito	Sí	Múltiples lesiones queloideas, una mayor rodeada de lesiones satélites más pequeñas.
Heleine <i>et al.</i> , 2019 ¹¹¹	16a.	Ambos miembros inferiores, tronco, labios y boca	PCM Tos y sd. general	Sí	Múltiples lesiones queloideas de lacaziosis en miembros y tronco. Lesiones ulceradas de PCM en labios y mucosa oral.
Arenas <i>et al.</i> , 2019 ¹³⁴	2a.	Pierna dcha. (localizada)	—	—	Múltiples lesiones queloideas eritematosas, de superficie lisa con tendencia a confluir en una única placa infiltrada.
	15a.	Escotadura yugular	MLA	—	Placa de aspecto queloideo, eritematosa, de superficie lisa con algunas costras hemáticas y puntos negros.
	3a.	5º dedo de la mano dcha.	Asintomático	—	Lesión única queloidea eritematosa de superficie lisa y consistencia firme.
	3a.	Región malar izda.	Asintomático	—	Placa de aspecto queloideo, eucrómica, de superficie lisa y brillante.
	5a.	Brazo dcho.	Asintomático	—	Lesión única queloidea de superficie lisa y brillante.
	2a.	Antebrazo dcho.	Asintomático LC previa	—	Placa infiltrada, eritematoviolácea, de superficie brillante.
Araújo <i>et al.</i> , 2018 ¹¹²	6a.	Oreja izda.	Asintomático	No	Múltiples lesiones queloideas.
Beltrame <i>et al.</i> , 2017 ¹¹³	17a.	Zona pretibial izda. (localizada)	Prurito	No	Múltiples lesiones queloideas con tendencia a confluir en una placa infiltrada de superficie hiperpigmentada y brillante.
Cabrera-Salom <i>et al.</i> , 2017 ¹¹⁴	5a.	Oreja izda.	Asintomático	Sí	Múltiples lesiones queloideas de superficie brillante.
Ihara <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁵	30a.	Supraclavicular izda.	Lepra lepromatosa	No	Lesión única queloidea.
De Souza <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁶	28a.	Miembro inf. izdo. (multifocal)	Prurito	—	Múltiples lesiones queloideas con tendencia a la ulceración.
Carvalho <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁷	4a.	Región malar dcha.	—	—	Lesión única queloidea.
Sousa <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁸	2a.	Área dorsal sup. izda.	—	—	Placa infiltrada, eritematoviolácea, de consistencia blanda.
Oliveira Carneiro <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁹	18a.	Tronco, los 4 miembros, oreja y abdomen	Asintomático	—	Múltiples lesiones polimorfas (queloideas, infiltrativas, verrucosas...).
Arju <i>et al.</i> , 2014 ¹²⁰	7a.	Ambos miembros superiores	Asintomático	—	Múltiples lesiones queloideas, una mayor rodeada de lesiones satélites más pequeñas.

Autor, año de publicación (referencia)	TE	Localización de las lesiones	AP y SS	ADP	Descripciones de las lesiones
Nogueira <i>et al.</i> , 2013 ¹²¹	30a.	Abdomen, codo izdo., pierna izda.	—	No	Múltiples lesiones queloideas diseminadas. Desarrollo de carcinoma epidermoide (lesión ulcerada y vegetante) en pierna izda.
Bustamante <i>et al.</i> , 2013 ¹²²	17a.	Oreja izda.	Prurito	—	Múltiples lesiones queloideas con tendencia a ulcerarse.
Papadavid <i>et al.</i> , 2012 ¹²³	7m.	Muslo izdo.	IDCV	Sí	Placa de aspecto queloideo, eritematosa, de superficie lisa y brillante.
Talhari <i>et al.</i> , 2012 ¹²⁴	1a.	Oreja dcha.	Asintomático	No	Múltiples lesiones queloideas de superficie lisa y brillante y consistencia dura.
Miranda <i>et al.</i> , 2011 ¹²⁵	10a.	Bermellón del labio sup.	Leve prurito	—	Lesión única queloidea con una depresión central y consistencia firme.
Francesconi <i>et al.</i> , 2011 ¹²⁶	12a.	Oreja dcha.	Asintomático	—	Múltiples lesiones queloideas, hiperocrómicas y de consistencia fibrosa.
Carneiro <i>et al.</i> , 2009 ¹²⁷	20a.	Pierna izda. (<i>multifocal</i>)	—	—	Múltiples lesiones queloideas tras resección de una lesión previa similar con tendencia a confluir en varias placas.
Bermudez <i>et al.</i> , 2009 ¹³⁵	10a.	Oreja izda.	Prurito y parestesias	—	Múltiples lesiones queloideas, hiperocrómicas, confluentes, de superficie lisa y brillante.
Rosa <i>et al.</i> , 2009 ¹²⁸	10m.	Articulación IFP, 3 ^{er} dedo mano izda.	Dificultad para flexión	—	Lesión única queloidea. Adherida a nervios y tendones.
Talhari <i>et al.</i> , 2009 ¹³⁶	45a.	Pierna dcha. (<i>multifocal</i>)	—	No	Múltiples lesiones queloideas, consistencia firme, con tendencia a confluir y a ulcerarse.
	10a.	Brazo dcho. (<i>localizada</i>)	Asintomático	No	Múltiples lesiones queloideas, con superficie lisa y tendencia a confluir en una única placa.
Talhari <i>et al.</i> , 2008 ¹²⁹	55a.	Cara (nariz), pierna dcha., brazo izdo.	—	No	Múltiples lesiones queloideas diseminadas, confluentes, de superficie lisa.
Al-Daraji <i>et al.</i> , 2008 ¹³⁷	30a.	Ambos pies, brazo izdo. y cara	Prurito generalizado	No	Múltiples lesiones queloideas y verrucosas.
	3a.	Región dorsal (<i>multifocal</i>)	Zonas de anestesia	—	Múltiples lesiones muy polimorfas (queloideas, verrucosas, ulceradas...).
Paniz-Mondolfi <i>et al.</i> , 2007 ¹⁴⁰	6a.	Ambas orejas	—	No	Múltiples lesiones queloideas, confluentes, hipo e hiperocrómicas y de consistencia firme.
	3a.	Rodilla (<i>localizada</i>)	—	—	Múltiples lesiones queloideas con tendencia a ulcerarse y confluir en una gran placa.
Xavier <i>et al.</i> , 2006 ¹³¹	12a.	Muslo dcho.	HIV+	—	Placa eritematosa de superficie verrucosa.
Elsayed <i>et al.</i> , 2004 ¹³²	5a.	Brazo dcho.	Asintomática	No	Placa de aspecto queloideo, eritemato-violácea, desarrollada sobre cicatriz de resección de lesión similar.
Opromolla <i>et al.</i> , 2003 ¹³⁸	40a.	Muslo izdo. (<i>multifocal</i>)	—	Si	Múltiples lesiones queloideas, hiperocrómicas, con tendencia a confluir formando placas.

Autor, año de publicación (referencia)	TE	Localización de las lesiones	AP y SS	ADP	Descripciones de las lesiones
	19a.	Muslo dcho., rodilla izda.	—	Sí	Múltiples lesiones queloideas, hiperocrómicas, sobre injerto colocado tras extirpación de lesiones similares en muslo dcho. Siguen una disposición lineal hacia la adenopatía inguinal palpable. En rodilla contralateral, tendencia confluyente, una lesión mayor rodeada de lesiones satélites más pequeñas.
Burns <i>et al.</i> , 2000 ¹³³	7a.	Hemitórax dcho.	Leve prurito	Sí	Lesión única queloidea, eritemato-violácea de superficie lisa.
Brun 1999 ¹³⁹	3a.	Frente	—	—	Lesión única queloidea, normocrómica, de consistencia elástica y superficie lisa y brillante.
	35a.	Miembro inf. dcho. (multifocal)	—	No	Placa de aspecto verrucoso y ulcerada en la región plantar. Múltiples lesiones queloideas en el dorso del pie y la pierna.
	25a.	Brazo dcho. (multifocal)	—	—	Múltiples lesiones queloideas, hipo e hiperocrómicas, de superficie lisa y brillante. "Queloide sobre queloide".

A, años; ADP, adenopatías; AP, antecedentes personales; drcho/a, derecho/a; IDCV, inmunodeficiencia común variable; IFP, interfalángica proximal; inf, inferior; izdo/a, izquierdo/a; LC, Leishmaniasis cutánea; m, meses; MLA, melanoma lentiginoso acral; PCM, paracoccidioidomicosis; sd, síndrome; SS, síntomas y signos; sup, superior; TE, tiempo de evolución; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

El cuadro clínico de la lacaziosis es muy variable tanto en la distribución como en el número y la morfología de las lesiones²⁰. Suele iniciarse con la formación de una lesión elevada cuyo aspecto recuerda al de un queloide y que, dado el prolongado período de incubación, puede aparecer meses o años tras la inoculación¹¹⁵. El tiempo entre los primeros signos de la enfermedad y el diagnóstico varía de meses a décadas¹⁴ pues la mayoría de los pacientes suelen buscar asistencia sanitaria años después del inicio de las lesiones cutáneas, motivados ya sea por el aumento del tamaño de las mismas o por la aparición de nuevas lesiones²⁰. El tiempo medio de evolución de las lesiones en los casos revisados por Woods *et al.*²⁰, fue de 19 años, mientras que en los casos publicados más recientes, recogidos en la tabla 3, fue de 13 años y 9 meses. Si se deja evolucionar, el área de participación se expande contiguamente, siguiendo un crecimiento pseudotumoral lento y progresivo, lo que lleva a la formación de múltiples lesiones que pueden llegar a cubrir extensas áreas de piel. Se disponen como lesiones de mayor tamaño que se rodean de otras lesiones satélites más pequeñas o bien como lesiones con tendencia a confluir formando placas de tamaño variable¹⁴. La lesión primaria suele estar cubierta por piel intacta, con una superficie lisa y brillante, de consistencia firme¹²³ y el color generalmente varía desde el color normal de la piel hasta el marrón rojizo o rojo vino, pudiendo aparecer telangiectasias¹⁴. Por todas estas características, las cuales se ven ampliamente reflejadas en las descripciones de las lesiones de los casos recogido en la tabla 3, la presentación clínica recuerda a una cicatriz o a un queloide.

La más común es la lesión queloidea, sin embargo, también se han descrito formas: ulceradas, infiltrativas, verrucosas, vegetantes/tumorales o que se comportan de forma similar a un goma¹². De los 41 pacientes registrados más recientemente en la literatura, 39 presentaban las características lesiones queloideas, 11 de ellos combinadas con otras formas clínicas (2 con

placas infiltrativas, 4 con tendencia a la ulceración, 1 con lesiones verrucosas y 4 con formas muy polimorfas). De los 3 casos restantes, uno de ellos mostraba una placa de aspecto verrucoso y los otros dos desarrollaron una única placa infiltrativa, una de ellas de consistencia blanda, dato muy poco frecuente en la lacaziosis. Esta gran heterogeneidad en las lesiones también se observa en su coloración pues la discromía no es infrecuente, pudiendo observarse diversos grados de hiperpigmentación o de hipopigmentación e incluso, acromía¹⁴.

Se evidencia, por tanto, un gran polimorfismo de las lesiones, pudiendo aparecer varias formas clínicas en un mismo paciente, siendo particularmente frecuente en casos de larga evolución de la enfermedad¹¹⁹. Aunque puede dominar un patrón dermatológico específico, en los pacientes con múltiples lesiones es infrecuente que estas sean monomorfas¹⁴⁰. En consonancia con estos datos, en la tabla 3 encontramos que los cuatro casos que muestran múltiples lesiones muy polimorfas (más de dos formas clínicas) corresponden a presentaciones multifocales y diseminadas de la enfermedad. Según los datos revisados por Francesconi *et al.*¹⁴, las úlceras suelen ser secundarias a traumatismos y se observan con frecuencia en lugares de piel húmeda y macerada. Las lesiones más profundas, se relacionan con inoculaciones recientes y se describen como infiltrativas. La forma verrucosa resulta de un crecimiento exofítico, propio de una enfermedad crónica de larga evolución. Finalmente, la presentación clínica que recuerda a un goma es rara y se caracteriza por lesiones maculares con bordes festoneados, ya que inicialmente son lesiones elevadas que reblandece por el centro, se ulceran, drenando material purulento y necrótico y curan dejando una cicatriz deprimida, pudiendo repetirse esta secuencia varias veces en la misma lesión. No se ha documentado esta última presentación en ninguno de los casos revisados de los últimos 20 años. Únicamente Miranda *et al.*¹²⁵, en su paciente con afectación del labio superior, refieren el desarrollo de una placa con su zona central deprimida pero no describen el ciclo recurrente de ulceración y cicatrización propia del goma.

Las manifestaciones cutáneas de la lacaziosis pueden desarrollarse en cualquier región anatómica¹¹², sin embargo, es más frecuente la afectación de zonas de piel expuesta, principalmente: el pabellón auricular, las extremidades inferiores y las extremidades superiores¹⁴⁰. Frecuentemente, el cuadro clínico se limita a una determinada zona de la superficie cutánea con el desarrollo de una lesión o unas pocas lesiones confluyentes¹¹⁵. No obstante, además de las formas localizadas, también se han documentado presentaciones multifocales (múltiples lesiones en varios puntos de una misma extremidad) y diseminadas (afectación de más de una extremidad o área corporal)²⁰. En el estudio retrospectivo de Woods *et al.*²⁰, las lesiones cutáneas localizadas, multifocales y diseminadas se describieron, respectivamente, en el 61%, 22% y 16% de los pacientes. En los casos recogidos en la tabla 3, se documentaron 26 lesiones localizadas (63%), 7 multifocales (17%) y 8 diseminadas (20%). De los 41 pacientes estudiados, 16 presentaron afectación en miembros inferiores: 6 en el izquierdo, 5 en el derecho, 4 en ambos y un caso con afectación de rodilla en el que no se especificó el lado afectado. Del total de pacientes, 13 mostraron lesiones en miembros superiores: 5 en el izquierdo, 6 en el derecho y 2 con afectación bilateral. Así mismo, 8 casos registraron compromiso de los pabellones auriculares: 4 en el izquierdo, 2 en el derecho, 1 bilateral y 1 en el que no se especificó el lado lesionado. Por último, 8 pacientes desarrollaron lesiones en el tronco (incluyendo afectación de abdomen, pecho y zona dorsal) y 6, en la cara. Todos estos hallazgos mantienen la forma localizada como la más frecuente y las zonas de piel expuesta, esto es, miembros y orejas, como las más vulnerables a la infección por *Lacazia loboi*. Con todo, cabe señalar que mientras el registro de Woods *et al.*²⁰ coloca los pabellones auriculares como la región anatómica más afectada en la lacaziosis, en los casos revisados en el presente texto se evidencia una menor frecuencia en la afectación de esta localización.

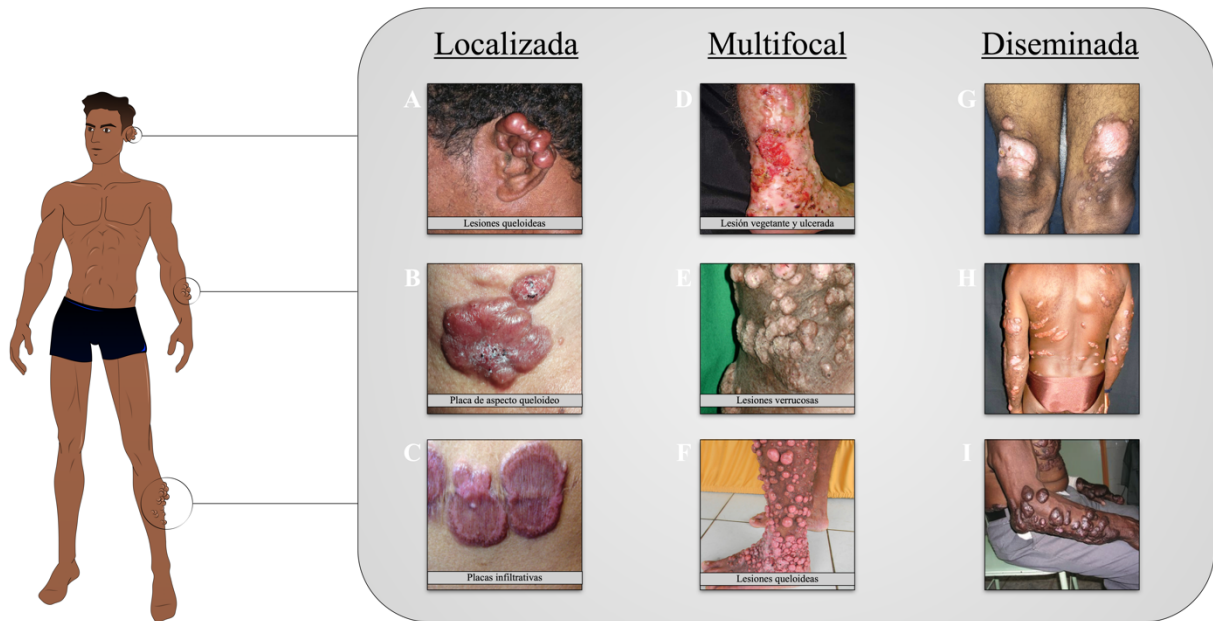


Figura 5. Distribución anatómica y aspecto clínico de las lesiones en la lacaziosis. A, múltiples lesiones queloideas en pabellón auricular. B, placa de aspecto queloideo en escotadura yugular. C, placas de aspecto infiltrativo en abdomen. D, lesión vegetante y ulcerada en la cara lateral de la pierna izquierda en un paciente con desarrollo de carcinoma epidermoide sobre previa lesión queloidea. E, lesiones verrucosas en miembro inferior. F, múltiples lesiones queloideas en pierna izquierda. G, Placas de aspecto queloideo en ambas rodillas en paciente con paracoccidioidomicosis concomitante. H, múltiples lesiones diseminadas en tronco y miembros. I, múltiples lesiones queloideas diseminadas en ambos miembros superiores y tronco. (Fotografías modificadas de los estudios de: Woods *et al.*²⁰ (A, I); Arenas *et al.*¹³⁴ (B); Oliveira Carneiro *et al.*¹¹⁹ (C, E y H); Nogueira *et al.*¹²¹ (D); Heleine *et al.*¹¹¹ (G); y De Souza *et al.*¹¹⁶ (F).

Las lesiones se restringen a la afectación de la piel y el tejido celular subcutáneo¹¹², de forma que suelen presentar márgenes bien definidos y no se adhieren a estructuras más profundas¹²⁴. En contraste con esta afirmación, en 2009, Rosa *et al.*¹²⁸ describieron el caso de una veterinaria que tras su trabajo en el laboratorio manipulando cepas de ratones infectados con *L. loboi* y tras la realización de viajes a un área endémica de la enfermedad, desarrolló una lesión queloidea sobre la articulación interfalángica proximal del tercer dedo de la mano izquierda. El examen histológico de la lesión reveló infiltración de nervios y tendones del dedo afecto, lo que dificultaba la flexión de este. A excepción de esta paciente, todos los demás casos presentaron compromiso exclusivo de la epidermis y la dermis.

De forma excepcional, se ha registrado afectación de semimucosas¹². Entre todos los casos de los últimos veinte años recogidos en la tabla 3, encontramos un único paciente, documentado por Miranda *et al.*¹²⁵, con afectación del bermellón del labio superior. Woods *et al.*²⁰ también recogen en su estudio el caso de una niña con afectación del labio inferior. Hasta la descripción de Heleine *et al.*¹¹¹, no se había registrado ningún caso de afectación mucosa¹²⁵. Sin embargo, la biopsia de las lesiones de mucosa oral del paciente registrado por estos autores mostró levaduras con gemación múltiple, características de *Paracoccidioides spp.*, pasando a documentarse como el primer caso de lacaziosis asociada a paracoccidioidomicosis¹¹¹. La afectación de la lacaziosis se limitaba, por tanto, a las lesiones queloideas en miembros y tronco, mientras que la paracoccidioidomicosis se demuestra responsable de las manifestaciones sistémicas que presentaba el paciente, la enfermedad pulmonar de patrón miliar y las lesiones ulceradas en labios y mucosa orofaríngea. En vista de estos resultados, continúa sin haber evidencias confirmadas de afectación mucosa por *L. loboi*.

Entre los casos más recientes, encontramos otras coinfecciones, curiosamente, las dos patologías que suponen los principales diagnósticos diferenciales con la lacaziosis: la lepra y la leishmaniasis cutánea¹¹³. Ihara *et al.*¹¹⁵ publican el caso de un varón de 89 años con diagnóstico previo de lepra lepromatosa multibacilar que desarrolla posteriormente, una lesión queloidea en la zona supraclavicular izquierda. Esta coinfección también fue descrita por Woods *et al.*²⁰, pues de su serie de 249 pacientes, 10 de ellos presentaban antecedentes de lepra, los cuales mostraron las mejores respuestas al tratamiento, especulándose el papel de la clofazimina en la limitación de la progresión de la lacaziosis. Por su parte, Arenas *et al.*¹³⁴ describen el caso de un varón de 24 años con historia previa de leishmaniasis cutánea en la mano derecha que desarrolló una lesión queloidea diagnosticada histológicamente como lacaziosis en el antebrazo derecho. Según los datos revisados por estos autores¹³⁴, la lacaziosis también se ha asociado con la tiña y la cromomycosis. Es importante tener presentes estas coinfecciones pues dificultan el diagnóstico ante posibles presentaciones clínicas atípicas¹¹⁰.

La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos, aunque la sintomatología descrita en la literatura recoge la posibilidad de presentar: dolor al tacto, prurito, hipoestesia, anestesia y parestesias¹². De los 41 pacientes estudiados, siete referían únicamente prurito, uno prurito y parestesias y otro presentaba zonas de anestesia en las lesiones. Así mismo, la naturaleza crónica de la enfermedad y el crecimiento progresivo de las lesiones puede conducir al desarrollo de posibles complicaciones: restricción de movimientos, daño estético importante, sobreinfección y degeneración maligna de las lesiones¹².

Con respecto a la malignización de las lesiones, Arenas *et al.*¹³⁴ describieron el desarrollo simultáneo de una placa queloidea de lacaziosis y de un melanoma lentiginoso acral (MLA) en un varón de 41 años. Los autores demostraron que las lesiones eran entidades diferentes que no estaban relacionadas y el paciente falleció como resultado de las complicaciones derivadas del MLA. En contraste, Nogueira *et al.*¹²¹ describieron en 2013 el desarrollo reciente de un carcinoma de células escamosas en un varón de 87 años con una forma diseminada de larga evolución (30 años) de lacaziosis. El paciente había desarrollado una lesión vegetante y ulcerada sobre una lesión queloidea previa, localizada en la cara lateral del tercio inferior de la pierna izquierda. El examen histopatológico de esta lesión reveló islas de células tumorales en la dermis con presencia de células levaduriformes compatibles con *L. loboi* dentro del tejido tumoral. Con base en los hallazgos clínicos e histopatológicos, se emitió el diagnóstico de carcinoma epidermoide en asociación con lacaziosis. Los autores justificaron la malignización de estas lesiones como resultado de la asociación entre la cronicidad de la enfermedad y la sobreexposición a la radiación ultravioleta del sol. Woods *et al.*²⁰ también describieron el desarrollo de carcinoma de células escamosas en dos de los 249 pacientes recogidos en su estudio retrospectivo. Basándose en estos datos, la documentación previa de transformaciones malignas de lesiones de lacaziosis en indios Cayabi y sus trabajos anteriores sobre la desnutrición y la lacaziosis en ratones BALB/c, Barbosa *et al.*⁹⁸ diseñaron un ensayo de genotoxicidad *in vivo* para determinar si la infección por *L. loboi* junto con la restricción dietética podrían inducir daño en el ADN de ratones BALB/c. Mediante el empleo del ensayo cometa o electroforesis unicelular en gel, estos autores encontraron diferencias significativas entre los grupos con restricción dietética (con y sin infección) y el grupo infectado con dieta normal (G3) con respecto al grupo sano (no infectado y dieta normal); siendo el grupo G3 el que mostró mayor daño. Estos resultados sugieren que existe una importante interacción entre la lacaziosis, la desnutrición y la genotoxicidad. Sin embargo, cabe destacar que el daño del ADN se evaluó en células de sangre periférica en lugar de en células de la piel, que son las células objetivo para el desarrollo del carcinoma epidermoide. Por lo tanto, los resultados presentados pueden no reflejar completamente los eventos que están ocurriendo en la piel y se

precisan más estudios que caractericen los mecanismos asociados con los cambios genotóxicos. Pese a ello, estos hallazgos subrayan la importancia de un seguimiento cuidadoso y a largo plazo de los pacientes con lacaziosis para evitar la transformación maligna de las lesiones¹²¹.

En ninguno de los casos estudiados de los últimos 20 años se ha encontrado afectación orgánica pero sí se han descrito casos con afectación de ganglios linfáticos regionales. Según Opromolla *et al.*¹³⁸, la palpación de adenopatías regionales aumentadas de tamaño puede ser reflejo de la diseminación linfática del hongo, y se estima que ocurre entre un 10% y un 25% de los pacientes. No obstante, en vista de la descripción de los casos revisados en el presente texto, resulta difícil evaluar la incidencia real de la afectación linfática en la lacaziosis pues la mayoría de los autores describen el compromiso dermatológico en detalle, pero pocos plasman los resultados de la exploración de los ganglios linfáticos en el examen clínico de los pacientes. Así mismo, de las reducidas descripciones de casos de lacaziosis con afectación linfática recogidas en la literatura, pocas incluyen en el estudio la biopsia de las adenopatías. De los 7 casos recogidos en la tabla 3 que presentan adenopatías palpables, solo 2 fueron estudiadas histológicamente¹³⁸ y, además, otras 2 no se consideraron consecuencia de la lacaziosis sino que se justificaron por la patología concomitante de los pacientes^{111,123}. A esto se añade que únicamente en 12, de los 34 pacientes restantes, se hace constar específicamente la no palpación de ganglios linfáticos regionales; mientras que en los otros 22 casos no se recoge ningún dato sobre este importante aspecto de la exploración física.

Por último, es importante señalar que las lesiones de lacaziosis no tienen tendencia a curar espontáneamente¹³⁷, aunque según los datos revisados por Bustamente *et al.*¹²², se han notificado remisiones espontáneas en tres pacientes. Dos de ellos acabaron desarrollando nuevas lesiones cerca de la cicatriz resultante de la curación de la lesión primaria y en diferentes áreas del cuerpo. El tercer paciente fue seguido durante 2 años y no mostró evidencia de recidiva. Con todo, no se ha notificado ningún caso de remisión espontánea en las lesiones de los pacientes estudiados de los últimos 20 años.

5.5. Diagnóstico:

En la lacaziosis, el inicio de la enfermedad suele ser insidioso y difícil de documentar¹³³. Con frecuencia, el diagnóstico se realiza años o décadas después de la aparición de los primeros signos de la enfermedad¹⁴, un fenómeno probablemente secundario a su prolongado período de latencia, la progresión lenta de las lesiones y su naturaleza, a menudo, asintomática^{20,133}. Consecuentemente, la mayoría de los pacientes suelen buscar asistencia sanitaria años después del inicio de las lesiones cutáneas, motivados por el aumento del tamaño de las mismas o por la aparición de nuevas lesiones²⁰. Teniendo en cuenta todos estos aspectos, se debe considerar un diagnóstico de lacaziosis en pacientes que viven en áreas endémicas y presentan lesiones cutáneas que recuerdan a queloides, únicas o múltiples, ubicadas frecuentemente en áreas de piel expuesta, principalmente pabellones auriculares y miembros superiores e inferiores¹⁴. En los últimos años ha aumentado el número de casos importados (ver apartado 5.2. Epidemiología), hecho especialmente motivado por el aumento de los viajes internacionales. Por tanto, es importante mantener un alto grado de sospecha para llegar a un diagnóstico adecuado en sujetos de zonas no endémicas con lesiones cutáneas queloides de larga evolución, que informan haber viajado (incluso muchos años antes) a las regiones amazónicas o haber sufrido algún traumatismo realizando actividades acuáticas^{113,135}.

A pesar de los múltiples intentos y el logro de ciertos avances como la consecución del aislamiento enzimático de células levaduriformes de *L. loboi* de las biopsias de pacientes mediante el empleo de la acción proteolítica de la enzima dispasa¹⁰⁸, todavía no se ha

conseguido cultivar el hongo en medios artificiales^{51,52}. Ante este escenario y en un intento de medir la reactividad intradérmica en casos de portadores, se desarrolló un antígeno llamado lobina el cual no tuvo demasiado éxito dada su baja especificidad⁸⁴. No obstante, recientemente, la identificación por Mendoza *et al.*⁵⁸ de un antígeno inmunodominante de ~193 kDa ha sido un hallazgo de enorme importancia del que se espera deriven futuros estudios inmunológicos y serológicos, así como nuevas terapias.

Ante la imposibilidad de cultivar *in vitro* a *L. loboi* y la falta todavía de un antígeno específico purificado capaz de confirmar la presencia del hongo en los tejidos para poder identificar pacientes en estado de portador⁸⁷, actualmente, el diagnóstico de lacaziosis requiere una confirmación microscópica, siendo el estudio histológico de las biopsias de lesiones cutáneas el “gold standard”¹⁴⁰.

En síntesis, el diagnóstica de lacaziosis se establece a partir de un examen clínico sistemático complementado con un análisis microscópico⁸⁴ (figura 6). Aunque los hallazgos clínicos pueden orientar, se precisa, para la confirmación diagnóstica, la visualización microscópica de células fúngicas compatibles con *L. loboi*¹⁴.

La biopsia de las lesiones para examen histológico se puede obtener mediante una biopsia *punch* (o en sacabocados) o mediante una biopsia quirúrgica por escisión^{119,131}. Los principales hallazgos histológicos se muestran a nivel de la epidermis y la dermis. En la mayoría de los casos, se evidencia la presencia de una epidermis atrófica rectificada. El evento opuesto, esto es, acantosis e hiperqueratosis, se observa en un número menor de pacientes y, en algunos casos, se encuentra una epidermis preservada⁹⁵. Las áreas acantóticas pueden estar asociadas, en algunas zonas, con hiperqueratosis, espongiosis, colecciones de neutrófilos que contienen células fúngicas en cantidades variables e hiperplasia folicular infundibular¹⁰⁷. En estas zonas de la epidermis se puede evidenciar la presencia de estructuras fúngicas, aisladas o formando cadenas, asociadas o no a células inflamatorias, lo que sugiere que en la lacaziosis se produce la eliminación transepidérmica del hongo¹⁰⁷. Inmediatamente debajo de la epidermis, se visualiza con frecuencia una zona estrecha de colágeno que separa la epidermis del infiltrado inflamatorio dérmico, un hallazgo conocido como zona de Grenz o banda Unna^{90,95,114}. Finalmente, a nivel de la dermis se evidencia una reacción granulomatosa, con una disposición desorganizada de las células y que se compone principalmente por histiocitos y células gigantes multinucleadas, tanto de tipo cuerpo extraño como de Langhans⁸⁸ (ver apartado 5.3.2 Histología y mecanismos inmunes subyacentes). En este infiltrado inflamatorio también se encuentran abundantes estructuras fúngicas ubicadas dentro o fuera de los macrófagos dérmicos⁸⁸. Son células levaduriformes redondas u ovaladas con paredes birrefringentes y de tamaño uniforme, con un diámetro aproximado de 6 a 12 μm ¹⁴. Aunque se pueden evidenciar mediante tinción de rutina con hematoxilina-eosina, las células fúngicas se visualizan mejor con tinciones argénticas o con la técnica de Schiff (PAS)¹¹⁴. Arju *et al.*¹²⁰ describieron la positividad de estas células también para Rojo Congo. El hongo se reproduce por gemación simple, lo que resulta en blastoconidios que pueden conectarse mediante proyecciones tubulares cortas configurando cadenas de 2 a 10 células¹⁴² dando una imagen en “cadena de cuentas o rosario”¹⁴. Es la visualización de estas estructuras compatibles con *L. loboi* en la dermis la que confirma el diagnóstico de lacaziosis¹⁴.

Aunque el examen histopatológico de una biopsia de piel que demuestre la presencia de *L. loboi* en la dermis es la prueba de elección para confirmar el diagnóstico de lacaziosis, una biopsia no siempre es factible en entornos con recursos limitados, especialmente si tenemos en cuenta las dificultades para el acceso al sistema sanitario de muchas de las personas en situación de riesgo epidemiológico²⁰. Consecuentemente, basándose en la observación del fenómeno de eliminación transepidérmica de *L. loboi*, las células fúngicas pueden detectarse mediante

técnicas de microscopía directa, más rápidas, simples y económicas¹⁰⁷. El examen micológico directo del raspando de las lesiones utilizando hidróxido de potasio (KOH) es la forma más sencilla de visualizar el hongo. Alternativamente, también se puede usar la citología exfoliativa, que no requiere KOH, o la cinta adhesiva transparente aplicada sobre áreas escamosas o costrosas de las lesiones^{106,107,136}. No obstante, los resultados de estas técnicas deben ser interpretados con precaución pues los estudios de Miranda *et al.*¹⁰⁷ revelaron que de 37 muestras de pacientes con lacaziosis, solo 15 mostraron características histológicas consistentes con la eliminación transepidérmica del hongo ($p>0,05$), lo que sugiere la posible obtención de un alto porcentaje de falsos negativos con el empleo de estas técnicas de microscopía directa. En este escenario, Rosa *et al.*⁵⁰ demostraron que la biopsia puede ser remplazada por la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en la recolección de material para la inoculación experimental de ratones BALB/c con células de *Lacazia loboi*. Estos autores lograron recolectar mediante PAAF una gran cantidad de células fúngicas con un buen índice de viabilidad a partir de lesiones de lacaziosis y posteriormente reproducir experimentalmente la enfermedad con resultados comparables a la biopsia. Si estos datos se confirman extrapolables a humanos, la PAAF podría emplearse alternativamente para el diagnóstico citológico de lacaziosis con la ventaja de ser una técnica simple, barata, mínimamente invasiva e independiente del fenómeno de eliminación transepidérmica del hongo.

En apoyo a los estudios microscópicos, y dados los grandes avances conseguidos en los aspectos etiopatogénicos de la enfermedad y la caracterización taxonómica de *L. loboi* (ver apartado 3.1 Etiología), Beltrame *et al.*¹¹³ propusieron el empleo de herramientas moleculares para conseguir una identificación rápida y altamente específica del hongo en lesiones de pacientes. No obstante, dado el alto costo de las técnicas de biología molecular, se plantean especialmente útiles en países no endémicos, donde el diagnóstico puede ser desafiante debido al polimorfismo de las formas clínicas y a la falta de experiencia con esta micosis.

5.5.1 Diagnóstico diferencial:

La lacaziosis puede confundirse clínicamente con una gran variedad de enfermedades cutáneas⁸⁴. Entre las enfermedades infecciosas que pueden presentarse con lesiones similares a la lacaziosis, se incluyen: la lepra lepromatosa, la leishmaniasis cutánea y algunas micosis subcutáneas (*v.gr.*, esporotricosis, cromoblastomicosis y paracoccidioidomicosis)⁸⁴. En todos los casos, una biopsia de piel que demuestre células fúngicas compatibles con *L. loboi* permite establecer el diagnóstico diferencial¹⁴⁰. No obstante, es importante considerar que microscópicamente hay algunos hongos que pueden parecerse a *L. loboi*, como los causantes de la paracoccidioidomicosis (*P. brasiliensis*), la blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*) y la histoplasmosis africana (*Histoplasma capsulatum var duboisii*)^{113,120}. De todos ellos, solo *L. loboi* forma cadenas de células fúngicas de tamaño uniforme, de entre 6 y 12 μm , conectadas por conexiones tubulares cortas. Esta configuración catenulada o pseudohifal es un sello micológico característico en la lacaziosis¹¹³. Así mismo, las paredes de sus células contienen melanina y, por lo tanto, *L. loboi* se puede detectar con la tinción de Fontana-Masson¹⁰⁹. En contraste, *P. brasiliensis* muestra múltiples blastoconidios dispuestos alrededor de una célula madre más grande y de paredes más gruesas, resultado de una gemación múltiple que configura una imagen en “timón de barco”¹²³. Las paredes celulares no contienen melanina y, por lo tanto, no se tiñen con Fontana-Masson¹²⁰. Por su parte, *B. dermatitidis* se caracteriza por levaduras redondas con blastoconidios de base amplia; y *H. capsulatum* es mucho más pequeño en

tamaño que *L. loboi*⁸⁴. Además de todas estas diferencias morfológicas, *L. loboi* es el único que no puede crecer *in vitro* en medios micológicos de rutina¹²⁰.

El polimorfismo de las lesiones de esta micosis también plantea problemas de diferenciación con determinados tumores cutáneos benignos y malignos⁸⁴. Debido a que la enfermedad puede parecerse mucho a los queloides comunes, debe tenerse una alta sospecha de lacaziosis en países endémicos si no existe historia previa de una lesión o cicatriz antigua en esa zona. A diferencia de la lacaziosis, la biopsia de un queloide se caracteriza por presentar haces gruesos de colágeno eosinófilos en la dermis¹⁴³. Los nódulos y las placas del dermatofibrosarcoma protuberans también pueden parecerse, sin embargo, histológicamente se caracterizan por la presencia de células fusiformes, dispuestas en un patrón en "rueda de carro"¹⁴⁴. Así mismo, se deben tener muy presentes los carcinomas de células escamosas, pues, además de suponer un diagnóstico diferencial, se han documentado como una posible complicación de la lacaziosis²⁰.

Según Arenas *et al.*¹³⁴ la leishmaniasis cutánea es la afección que supone el diagnóstico diferencial más común con la lacaziosis, especialmente si las lesiones de esta micosis están ulceradas, lo cual no es infrecuente. Esto está en consonancia con los datos aportados por los casos publicados en los últimos 20 años (tabla 3). De los 41 casos de lacaziosis confirmada, 7 de ellos^{122,134,135,140} fueron diagnosticados inicialmente de leishmaniasis cutánea, de los cuales, 3 mostraron también amastigotes en el examen directo, hecho atribuido a que los pacientes pertenecían a áreas endémicas de ambas enfermedades¹³⁴. En 3 de los 41 casos^{115,135,137}, la lepra lepromatosa se consideró de forma firme y previamente al diagnóstico de lacaziosis (uno de ellos como diagnóstico diferencial con la leishmaniasis¹³⁵ y otro presentaba antecedentes de lepra lepromatosa multibacilar¹¹⁵). Así mismo, 3 casos fueron tratados inicialmente como queloides^{112,127,134}. Uno de ellos mostró amastigotes en el examen directo de la lesión y presentó curación clínica tras recibir tratamiento para la leishmaniasis cutánea. No obstante, dos meses después surgió sobre el lugar de la primera lesión lo que se diagnosticó como un queloide pero, tras el estudio microscópico, se evidenció que se trataba de lacaziosis¹¹². Finalmente, del total de pacientes recogido en la tabla 3: uno de ellos recibió el diagnóstico clínico inicial de paracoccidioidomicosis¹¹¹; en el caso de un paciente italiano con antecedentes de viaje a una zona endémica, se consideraron las hipótesis diagnósticas de blastomicosis y criptococosis antes que la lacaziosis¹¹³; la lesión con compromiso tendinoso y nervioso en el tercer dedo de la mano izquierda de una trabajadora de laboratorio fue caracterizada inicialmente como un tumor de células gigantes de la vaina tendinosa del tendón flexor del dedo afecto¹²⁸; otra paciente recibió el diagnóstico previo de coccidioidomicosis al considerar que las células levaduriformes de las secciones histológicas correspondían a *Coccidioides immitis*, sin embargo, este hongo no se consiguió cultivar a partir de la lesión y los estudios serológicos fueron negativos¹³²; otro caso fue diagnosticado previamente como dermatitis inespecífica tratada con corticoides tópicos sin mejoría¹³⁷; la lesión de otro paciente se caracterizó en un primer momento como epiteloma cuniculatum por su localización plantar¹³⁹; y las lesiones en el brazo de un paciente venezolano supusieron un diagnóstico diferencial inicial de neurofibroma plexiforme vs. angiofibromas¹³⁹. De todos estos datos se deduce que el diagnóstico de lacaziosis puede ser desafiante y los retrasos y errores en este proceso pueden ocurrir debido a la rareza de la enfermedad y a la emisión de juicios clínicos previos a la realización de un examen histopatológico¹¹². Esto tienen gran transcendencia ya que el diagnóstico precoz de la lacaziosis juega un papel clave en el resultado terapéutico, pues actualmente no se dispone de un tratamiento totalmente efectivo, particularmente en casos de enfermedad diseminada¹⁰².

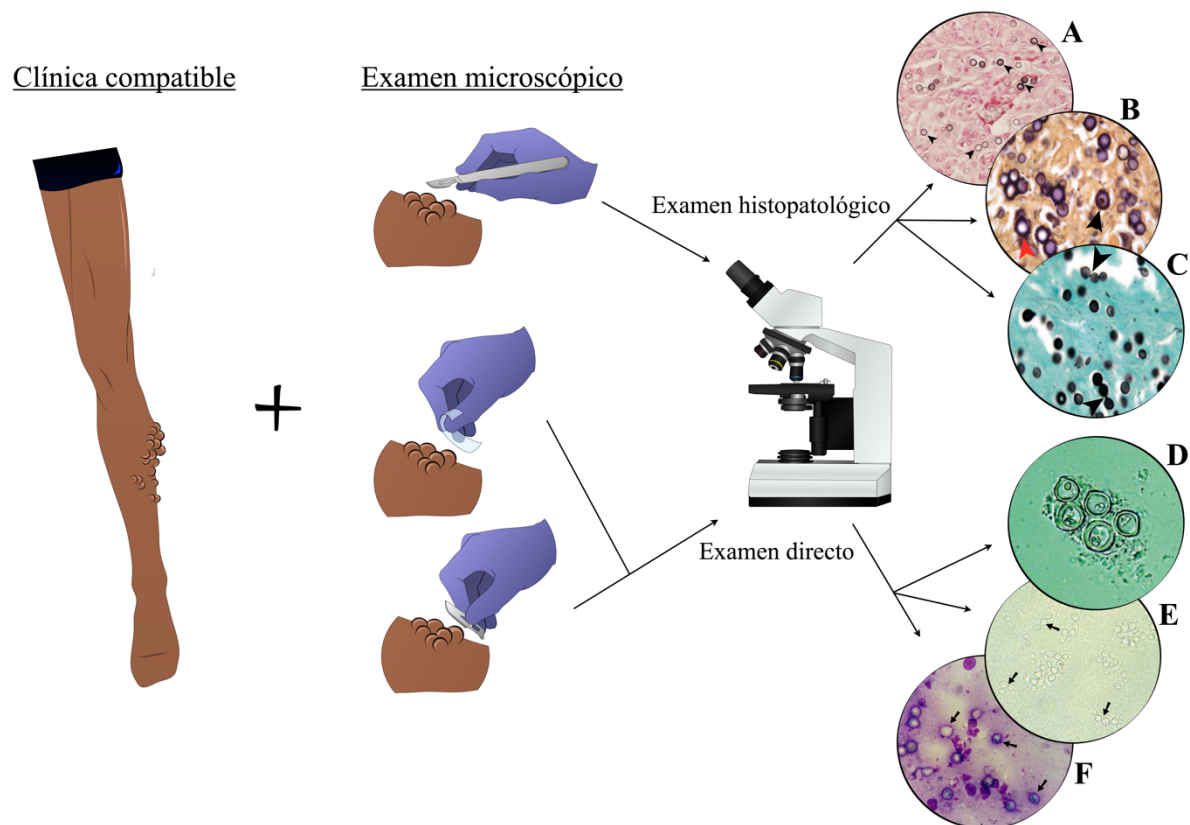


Figura 6. Esquema diagnóstico. El diagnóstica de lacaziosis se establece con base en un cuadro clínico sugestivo y un análisis microscópico de las lesiones que demuestre la presencia de células fúngicas compatibles con *L. loboi*. Aunque el examen histopatológico de una biopsia de piel (A, B y C) es el “gold standard”, también pueden resultar útiles técnicas de microscopía directa (D, E y F). A, células fúngicas intra y extracelulares cuya pared se tiñe con Fontana-Mason por su contenido en melanina. B, células fúngicas rodeadas por un material capsular teñido con Gridley (puntas de flecha); Obsérvese que algunas células revelan estructuras protoplasmáticas (►) mientras otras aparecen vacías (►). C, cadenas de células fúngicas conectadas por estructuras tubulares delgadas (puntas de flecha); tinción de plata metanamina de Grocott Gomori. D, muestra de citología exfoliativa que muestra las características células redondas de tamaño uniforme y paredes gruesas birrefringentes. E, visualización de múltiples células levaduriformes, algunas de ellas formando cadenas (flechas), en una muestra obtenida mediante la técnica de la cinta adhesiva transparente. F, examen directo de frotis cutáneo teñido con May-Grünwald Giemsa que muestra estructuras fúngicas compatibles con *L. loboi*.
[Imágenes de microscopía modificadas de los estudios de: Arju *et al.*¹²² (A), Paniz-Mondolfi *et al.*⁸⁴ (B, C, D), Miranda *et al.*¹⁰⁷ (E) y Heleine *et al.*¹¹³ (F).]

5.6. Tratamiento:

A pesar de la gran cantidad de estudios etiológicos y patogénicos que describen la lacaziosis, no existe un tratamiento efectivo para la enfermedad⁴⁸. Hubo muchos intentos de encontrar una cura para esta micosis, pero con pocos resultados satisfactorios²⁰. Pesa a que Madeira *et al.*³³ consiguieron desarrollar un adecuado modelo experimental y Belone *et al.*⁴⁸, estandarizar una técnica para mantener la multiplicación de *L. loboi* en condiciones de laboratorio, todavía no se han visto reflejados en la literatura científica actual avances en el tratamiento de la lacaziosis. Estos autores publicaron sus hallazgos con la intención de dar prioridad a las investigaciones terapéuticas³³, sin embargo, aún no se han realizado ensayos clínicos de calidad¹⁴. Así mismo, la comprensión de muchos de los mecanismos

inmunorreguladores subyacentes tampoco se ha traducido en la aplicación de nuevos enfoques terapéuticos que permitan un mejor manejo de la enfermedad¹⁰². Por tanto, continúan siendo pocos los estudios basados en la población y los datos, como sucedía a nivel epidemiológico, clínico y diagnóstico, se sustentan principalmente en informes de casos¹⁴.

La lacaziosis, en términos generales, no representa una amenaza para el pronóstico vital del paciente⁹¹, sin embargo, la naturaleza crónica de la enfermedad y el crecimiento progresivo de las lesiones pueden causar daño estético e incapacidad funcional importantes¹². Consecuentemente, las estrategias terapéuticas están destinadas, principalmente, a conseguir una mejora en la calidad de vida y una ganancia psicosocial para estas personas¹². No obstante, la lacaziosis no responde a los antifúngicos efectivos en el tratamiento empírico de otras micosis cutáneas y subcutáneas, de forma que representa un desafío terapéutico al no existir un tratamiento estándar que resulte completamente satisfactorio^{84,122}, especialmente en los casos diseminados de la enfermedad¹⁰². En los últimos años se han intentado ofrecer unas recomendaciones terapéuticas generales, sin embargo, dada la limitada calidad de la evidencia disponible, las decisiones terapéuticas se sustentan en criterios poco sólidos, mayormente derivados de los resultados de estudios “no controlados”. Así, las indicaciones de tratamiento recogidas en las revisiones bibliográficas realizadas sobre la lacaziosis se apoyan, mayoritariamente, en los resultados terapéuticos documentados en las publicaciones de casos o series de casos. La comparación rigurosa de los diferentes tratamientos se ve todavía más dificultada por la baja prevalencia de la enfermedad, la ausencia de unos criterios consensuados para la evaluación de los resultados terapéuticos y la monitorización errática de estos pacientes, pues la mayoría residen en áreas forestales donde no está garantizado el acceso a los servicios de salud^{110,113}. A pesar de este escenario desfavorable y el bajo nivel de evidencia y poca fuerza de recomendación, en el presente texto se pretende recoger los principales esquemas terapéuticos recomendados en la lacaziosis tras analizar los datos aportados por las revisiones más completas y exhaustivas y compararlos con los resultados terapéuticos de casos de lacaziosis publicados en los últimos 20 años (tabla 4), así como los datos publicados en el estudio con la casuística más amplia y con mayor calidad en su diseño experimental: el estudio retrospectivo en Acre, Brasil, de Woods *et al.*²⁰.

Tabla 4. Resultados terapéuticos en casos de lacaziosis publicados entre los años 1999 y 2019

Autor, año de publicación (referencia)	Sexo y edad	Forma	Tratamiento	Resultado
Garcia <i>et al.</i> , 2019 ¹¹⁰	V, 59a.	Localizada	Itraconazol 200mg/día	A tratamiento.
Heleine <i>et al.</i> , 2019 ¹¹¹	V, 48a.	Diseminada	Itraconazol 200mg/día	Insatisfactorio.
Arenas <i>et al.</i> , 2019 ¹³⁴	V, 28a.	Localizada	1ºT: N-metil glucamina (por DI de leishmaniasis cutánea)	Insatisfactorio.
			2ºT: Escisión quirúrgica (tras diagnóstico de lacaziosis)	Curación clínica. No recidiva tras 6 meses de seg.
	V, 41a.	Localizada	Acetónico de triamcinolona intralesional (por DI de queloides)	Insatisfactorio. Exitus por melanoma lentiginoso acral concomitante.
	V, 36a.	Localizada	Escisión quirúrgica + itraconazol 100 mg/día durante 3 meses	Curación clínica. No recidiva tras 1 año de seg.

Autor, año de publicación (referencia)	Sexo y edad	Forma	Tratamiento	Resultado
	V, 30a.	Localizada	1ºT: N-metil glucamina (por DI de leishmaniasis cutánea)	Insatisfactorio.
			2ºT: Escisión quirúrgica + itraconazol 100 mg/día + clofazimina 50mg/día durante 6 meses (tras diagnóstico de lacaziosis)	Recidiva a los 6 meses.
			3ºT: Escisión quirúrgica + itraconazol 100mg/día durante 3 meses	Curación clínica. No recidiva tras 6 meses de seg.
	V, 32a.	Localizada	Escisión quirúrgica	Curación clínica. No recidiva tras 3 meses de seg.
Araújo <i>et al.</i> , 2018 ¹¹²	V, 24a.	Localizada	Escisión quirúrgica	Curación clínica. No recidiva tras 6 meses de seg.
	V, 36a.	Localizada	1ºT: Escisión quirúrgica (por DI de queloide)	Recidiva a los 3 años.
			2ºT: Crioterapia + itraconazol 100mg/día durante 7 meses	Regresión parcial.
			3ºT: Escisión quirúrgica + itraconazol 200mg/día + clofazimina 100mg/día + crioterapia cada 3 meses durante 2 años	Curación clínica e histológica. No recidiva tras 3 años de seg.
Beltrame <i>et al.</i> , 2017 ¹¹³	V, 55a.	Localizada	1ºT: itraconazol 2ºT: Escisión quirúrgica + itraconazol 200mg/12h.	Mínima mejoría. Curación clínica.
Ihara <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁵	V, 89a.	Localizada	Rechazó tratamiento	—
De Souza <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁶	V, 56a.	Multifocal	Escisión quirúrgica	—
Sousa <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁸	M, 34a.	Localizada	Escisión quirúrgica + itraconazol 200mg/12h	Curación clínica.
Oliveira Carneiro <i>et al.</i> , 2015 ¹¹⁹	V, 54a.	Diseminada	1ºT: Escisión quirúrgica parcial + clofazimina 100mg/día durante 4 meses 2ºT: itraconazol 100mg/día	Insatisfactorio. Insatisfactorio.
Arju <i>et al.</i> , 2014 ¹²⁰	V, 65a.	Diseminada	Antifúngicos sistémicos	Insatisfactorio.
Nogueira <i>et al.</i> , 2013 ¹²¹	V, 87a.	Diseminada	Escisión quirúrgica de CCE (desarrollado sobre lesión de lacaziosis previa)	Paciente perdido durante el seg.
Bustamante <i>et al.</i> , 2013 ¹²²	V, 29a.	Localizada	1ºT: N-metil glucamina (por DI de leishmaniasis cutánea) 2ºT: Escisión quirúrgica parcial + posaconazol 400mg/12h durante 27 meses	Insatisfactorio. Curación clínica. No recidiva tras 5 años de seg.
Papadavid <i>et al.</i> , 2012 ¹²³	M, 64a.	Localizada	No recibe tratamiento por mal estado general.	Exitus por patología de base.

Autor, año de publicación (referencia)	Sexo y edad	Forma	Tratamiento	Resultado
Talhari <i>et al.</i> , 2012 ¹²⁴	V, 17a.	Localizada	Escisión quirúrgica parcial + itraconazol 200mg/día durante 8 meses.	A tratamiento
Miranda <i>et al.</i> , 2011 ¹²⁵	V, 55a.	Localizada	Escisión quirúrgica	Curación clínica. No recidiva tras 8 años de seg.
Francesconi <i>et al.</i> , 2011 ¹²⁶	V, 37a.	Localizada	Ketoconazol	Insatisfactorio.
Carneiro <i>et al.</i> , 2009 ¹²⁷	V, 61a.	Multifocal	1ºT: Escisión quirúrgica parcial (<i>lesión única con DI de queiloide</i>) 2ºT: Crioterapia (5 sesiones) + itraconazol 400mg/día durante 1 año	Recidiva a los 3 años con aparición de múltiples lesiones. Regresión casi completa.
Bermudez <i>et al.</i> , 2009 ¹³⁵	V, 62a.	Localizada	Itraconazol	Regresión parcial.
Rosa <i>et al.</i> , 2009 ¹²⁸	M, 41a.	Localizada	Escisión quirúrgica + itraconazol 200 mg/día + clofazimina 50mg/día + dapsona 100mg/día durante 1 año	Curación clínica.
Talhari <i>et al.</i> , 2009 ¹³⁶	V, 93a.	Multifocal	Itraconazol 300mg/día	A tratamiento.
	V. 65a.	Localizada	Escisión quirúrgica + itraconazol 200mg/día durante 4 meses	Curación clínica.
Talhari <i>et al.</i> , 2008 ¹²⁹	M, 86a.	Diseminada	Itraconazol 200mg/día.	A tratamiento.
Al-Daraji <i>et al.</i> , 2008 ¹³⁷	V, 65a.	Diseminada	1ºT: corticoides tópicos (<i>por DI de dermatitis inespecífica</i>)	Insatisfactorio.
			2ºT: Itraconazol 100mg/día + clofazimina 100mg/día durante 1 año	Insatisfactorio.
	V, 20a.	Multifocal	1ºT: tto. empírico de lepra (<i>por DI de lepra</i>) 2ºT: Escisión quirúrgica de 1 lesión fungosa + itraconazol 100mg/día + clofazimina 100mg/día durante 1 año	Insatisfactorio. Insatisfactorio.
Paniz-Mondolfi <i>et al.</i> , 2007 ¹⁴⁰	V, 48a.	Diseminada	1ºT: antimonio de meglumina (<i>por DI de leishmaniasis cutánea</i>)	Insatisfactorio.
			2ºT: Escisión quirúrgica parcial	Insatisfactorio.
	V, 60a.	Localizada	1ºT: itraconazol + ketoconazol 2ºT: Escisión quirúrgica + anfotericina B	Insatisfactorio. Remisión parcial. Paciente perdido durante el seg.
Xavier <i>et al.</i> , 2006 ¹³¹	V, 59a.	Localizada	1ºT: Escisión quirúrgica 2ºT: Clofazimina	Recidiva a los 2 años. Recidiva al año.
Elsayed <i>et al.</i> , 2004 ¹³²	M, 42a.	Localizada	1ºT: Escisión quirúrgica 2ºT: Escisión quirúrgica	Recidiva a los 2 años. Curación clínica. No recidiva tras 2 años de seg.

Autor, año de publicación (referencia)	Sexo y edad	Forma	Tratamiento	Resultado
Opromolla <i>et al.</i> , 2003 ¹³⁸	V, 56a.	Multifocal	Escisión quirúrgica + injerto de piel	Recidiva al año y posterior diseminación de la enfermedad
Burns <i>et al.</i> , 2000 ¹³³	V, 42a.	Localizada	Escisión quirúrgica	Curación clínica.
Brun 1999 ¹³⁹	V, 52a.	Localizada	Escisión quirúrgica	Paciente perdido durante el seg.
	V, 83a.	Multifocal	Itraconazol + ketoconazol	Insatisfactorio.
	V, 64a.	Multifocal	Escisión quirúrgica parcial	Paciente perdido durante el seg.

a., años; CCE, carcinoma de células escamosas; DI, diagnóstico inicial; LE, lista de espera; M, mujeres; seg., seguimiento; V, varones; 1ºT: primer tratamiento que recibe el paciente; 2ºT: segundo tratamiento tras mala respuesta al primero o rectificación de un primer diagnóstico erróneo; 3ºT: tercera línea de tratamiento tras fracaso de las anteriores.

Actualmente, la extensión de la enfermedad determina el enfoque terapéutico. La escisión local amplia es el tratamiento de elección para las lesiones localizadas¹¹⁰. Sin embargo, no existe un tratamiento óptimo para las formas diseminadas, para los casos con formas multifocales no candidatos a tratamiento quirúrgico y para los pacientes en los que la cirugía está contraindicada^{14,84}. En estos casos de lesiones extensas, el arsenal terapéutico se basa principalmente en tratamientos farmacológicos, sin embargo, dado que los resultados de estos a menudo son decepcionantes y los datos sobre la eficacia de estas terapias son limitados, se recomienda la combinación de estrategias terapéuticas siempre que sea posible^{110,112,129}.

5.6.1 Enfermedad susceptible de tratamiento quirúrgico:

Los pacientes con lacaziosis localizada se manejan mejor con cirugía. La escisión quirúrgica amplia es el tratamiento de primera línea, con intención de eliminar todo el tejido infectado, dejando los márgenes quirúrgicos libres de enfermedad¹²⁷. A pesar de ello, las recidivas son frecuentes, como así se desprende de la amplia casuística recogida por Woods *et al.*²⁰, quienes evidenciaron que muchos de sus pacientes, todos ellos tratados quirúrgicamente ante la falta de un tratamiento médico efectivo, presentaron recidiva de las lesiones después de un período variable tras la cirugía. El alto porcentaje de recidivas podría justificarse: por una resección insuficiente de las lesiones, pues ningún estudio ha establecido la medida mínima que deben tener los márgenes quirúrgicos¹¹⁰; o por una posible propagación linfática de la enfermedad, como así postulan Opromolla *et al.*¹³⁸ tras evidenciar casos de pacientes con compromiso ganglionar. Así mismo, se debe tener especial cuidado durante la cirugía dado que la infección se puede transmitir a zonas de piel sana a través de material quirúrgicos contaminados^{14,142}.

Se han registrado casos con respuesta clínica favorable con técnicas mínimamente invasiva como la criocirugía y la electrocauterización^{84,115,134,142}. No es infrecuente que la crioterapia requiera múltiples sesiones de tratamiento¹²⁷, de forma que Carneiro *et al.*¹²⁷ propusieron la asociación de crioterapia e itraconazol oral afirmando que dicha combinación presentaba efecto sinérgico, reduciendo el tiempo de administración de ambas terapias. Además, esta combinación consiguió una regresión casi completa de las lesiones de un paciente con una forma multifocal de la enfermedad. Sin embargo, basándose en estos resultados, Arújo *et al.*¹¹² aplicaron dicha asociación terapéutica en un paciente con

una forma localizada de lacaziosis, consiguiendo únicamente una regresión parcial de las lesiones, precisando recurrir a la escisión quirúrgica para alcanzar la curación clínica e histológica. Por tanto, la eficacia de dicha combinación resulta controvertida, aunque en pacientes con grandes lesiones o formas multifocales donde la cirugía supondría causar un gran daño funcional y estético, podría resultar de utilidad¹²⁷.

Por tanto, la cirugía parece ser el tratamiento óptimo de la lacaziosis. De los 24 casos con formas localizadas de la enfermedad documentados en los últimos 20 años (tabla 4), 18 fueron abordados quirúrgicamente. De los 6 casos restantes, 2 de ellos no fueron tratados^{115,123}, 3 recibieron únicamente terapia farmacológica oral (itraconazol o ketoconazol) con resultados insatisfactorios o no precisados^{110,126,135} y un último caso, por un diagnóstico inicial erróneo de queloide, se trató con inyecciones intralesionales de acetónico de triamcinolona sin respuesta¹³⁴. De los 18 casos sometidos a cirugía: 11 alcanzaron la curación clínica; 2 se perdieron durante el seguimiento (uno tras presentar una remisión parcial al ser tratado con escisión quirúrgica y anfotericina B); 1 estaba a tratamiento en el momento de la publicación; y los 4 restantes presentaron recidiva de la enfermedad. A estos últimos casos es necesario añadir el descrito por Carneiro *et al.*¹²⁷, un paciente con una lesión única que tras un diagnóstico erróneo de queloide, fue sometido a escisión quirúrgica parcial con la consiguiente recidiva y extensión de la enfermedad hacia una forma multifocal. De estos 5 pacientes que desarrollaron recidivas, 4 de ellos habían recibido cirugía en monoterapia. Ante esta evidencia, algunos autores combinaron la terapia farmacológica con los procedimientos quirúrgicos en un intento por reducir el riesgo de recidiva de lesiones extirpadas quirúrgicamente. El itraconazol es el antifúngico que más se ha utilizado como coadyuvante, resultando efectivo en los 6 pacientes tratados con el esquema: cirugía e itraconazol^{113,118,124,134,136}. Paniz-Mondolfi *et al.*¹⁴⁰ combinaron la cirugía con anfotericina B con pobres resultados. Sin embargo, en los últimos años se han probado distintas combinaciones de cirugía con posaconazol, clofazimina, dapsona y/o itraconazol, con resultados aparentemente positivos a excepción del paciente descrito por Arenas *et al.*¹³⁴ que presentó una recidiva de la enfermedad tras recibir una combinación de escisión quirúrgica, itraconazol y clofazimina. A pesar de todos estos hallazgos, todavía quedan aspectos del tratamiento sin definir, pues no existe una homogeneidad en la dosificación ni en el tiempo que debe mantenerse el tratamiento oral. Así mismo, se desconoce el período de seguimiento preciso para detectar las recidivas¹²². En los casos de la tabla 4, se han registrado recidivas hasta 3 años después de finalizar el tratamiento.

En síntesis, las lesiones localizadas se tratan preferentemente con escisión quirúrgica amplia y, dado que las recidivas son frecuentes, se recomienda un seguimiento estrecho y prolongado antes de considerar al paciente curado¹⁴. El empleo de antifúngicos coadyuvantes, especialmente el itraconazol, parece tener cierta utilidad en la reducción de las recidivas, no obstante, se necesitan estudios de mayor calidad metodológica que confirmen estas observaciones¹¹⁰.

5.6.2 Enfermedad no susceptible de tratamiento quirúrgico:

No existe una pauta terapéutica totalmente eficaz, de forma que el fracaso del tratamiento es frecuente^{84,122}. Como se desprende de la tabla 4, se han tratado con fármacos a pacientes con formas localizadas sin asociar cirugía, con resultados insatisfactorios en su gran mayoría, lo que refuerza la idea de la escasa respuesta de esta enfermedad al tratamiento farmacológico. De los 14 casos publicados entre 1999 y 2019 de pacientes con formas multifocales y diseminadas, 13 mostraron resultados terapéuticos insatisfactorios o

no precisados. Destacar que, pese a esta falta de respuesta, no se han documentado muertes por lacaziosis¹¹⁵. El *exitus* de dos de los casos recogidos en la tabla 4 responde a la progresión de la patología de base de estos pacientes.

Entre los ejemplos de enfoques terapéuticos que se han informado como efectivos en los informes de casos y que, por tanto, podrían resultar de utilidad en aquellos pacientes no candidatos a cirugía, se incluyen:

— Itraconazol y criocirugía: Carneiro *et al.*¹²⁷ documentaron el caso de un paciente que tras ser sometido a tratamiento quirúrgico, experimentó una recidiva multifocal de la enfermedad. Posteriormente, se intentó una segunda línea de tratamiento con cinco sesiones de crioterapia con nitrógeno líquido e itraconazol oral 400mg/día, consiguiendo una regresión casi completa de todas las lesiones y no se evidenciaron signos de recidiva tras seis meses de seguimiento. Sin embargo, como se comentó previamente, esta combinación no consiguió la regresión esperada de las lesiones del paciente tratado por Arújo *et al.*¹¹²

— Fármacos para el tratamiento de la lepra: Woods *et al.*²⁰ observaron que en su serie de 249 casos de lacaziosis en Acre, los 10 pacientes que mostraron los mejores resultados terapéuticos padecían lepra de forma concomitante. Estos 10 pacientes notaron una disminución del prurito y/o una reducción de las lesiones de lacaziosis al recibir el tratamiento para la lepra multibacilar (rifampicina, clofazimina y dapsona). Ante este hallazgo incidental, Woods *et al.* plantearon la posibilidad de que dichos fármacos ejercieran un efecto limitante en la progresión de la lacaziosis. Esta respuesta puede deberse al efecto antiinflamatorio conocido de la clofazimina en los procesos granulomatosos, combinados con el poder antimicrobiano e antiinflamatorio de la dapsona y a las acciones antifúngicas bien conocidas de la rifampicina^{84,128}. Todo ello abre una perspectiva completamente nueva sobre el enfoque terapéutico de la lacaziosis, que ya se ha visto reflejado en el empleo de estos tres fármacos como coadyuvantes de la terapia quirúrgica en las lesiones localizadas. Así mismo, según los datos revisados por Talhari *et al.*¹⁴² la clofazimina, con dosis de 100 y 200 mg diarios, se ha utilizado en algunos estudios, en un total 16 casos. Únicamente 4 de ellos demostraron una mejora del 30% al 80% después de 2 a 8 meses de terapia. A pesar de presentar buenos resultados en algunos pacientes sensibles, se requiere mantener esta terapia por períodos prolongados de tiempo, hasta 2 años, dificultando el cumplimiento terapéutico por el paciente y, por lo tanto, acaba arrojando resultados decepcionantes¹⁴. Estos datos están en consonancia con lo observado en los últimos 20 años, donde únicamente Xavier *et al.*¹³¹ emplearon la clofazimina en monoterapia en un paciente que mostró recidiva de la lesión al año de recibir dicho tratamiento.

— Itraconazol y clofazimina: ante los resultados insatisfactorios de la clofazimina en monoterapia, se ha combinado con itraconazol en varios estudios, mostrando resultados variables¹⁴². Según los datos revisados por Talhari *et al.*¹⁴² un paciente con una lesión facial de lacaziosis presentó una curación clínica e histopatológica de la enfermedad después de un ciclo de tratamiento de clofazimina e itraconazol durante un año. No obstante, a pesar del éxito aparente de estos resultados, la lesión recidivó 8 años después, lo que refuerza la necesidad de mantener un prolongado tiempo de seguimiento en estos pacientes. En contraste, Al-Daraji *et al.*¹³⁷ trataron 2 casos de lacaziosis con una combinación de itraconazol 100 mg/día y clofazimina 100 mg/día durante un año con resultados insatisfactorios en ambos pacientes (tabla 4).

— Posaconazol: actualmente, existen nuevos azoles de espectro extendido, como el voriconazol y el posaconazol, que han tenido éxito en numerosas micosis sistémicas y

subcutáneas y que prometen tener un papel contra *Lacazia loboi*⁸⁴. Hasta este momento solo se ha encontrado en la literatura el caso documentado por Bustamante *et al.*¹²² de un paciente con lesiones localizadas en el pabellón auricular tratado con 400 mg dos veces al día de posaconazol oral durante 27 meses. Se observó una mejoría clínica significativa después de 4 meses de tratamiento. Al undécimo mes se realizó una resección parcial de una lesión queloidea en el borde inferior del lóbulo de la oreja por razones estéticas. El paciente se consideró clínicamente curado tras 24 meses, quedando únicamente una hiperpigmentación postinflamatoria en el lugar de la lesión. Aunque una muestra de biopsia tomada después de 27 meses de tratamiento mostró persistencia de células de *L. loboi*, no se evidenció recidiva clínica tras 5 años de seguimiento del paciente. El significado de este hallazgo en relación con el largo período libre de enfermedad posterior debe determinarse para definir mejor la duración del tratamiento. Vilani-Moreno *et al.*⁴⁹ demostraron que la técnica de inmunofluorescencia con tinción diferencial de diacetato de fluoresceína y bromuro de etidio es un método sensible y específico para la determinación del índice de viabilidad de las células de *L. loboi* recuperadas de ratones BALB/c infectados experimentalmente. Si los buenos resultados observados en este modelo animal se confirman extrapolables a humanos, esta prueba podría ser útil para determinar objetivamente la duración óptima del tratamiento¹²². Pese a estas imprecisiones, el posaconazol, ya sea en monoterapia o combinado con escisión quirúrgica parcial, se plantea como una alternativa prometedora para pacientes con enfermedad extensa o para aquellos cuya localización de las lesiones impide una cirugía radical, como en el caso descrito. No obstante, una de las principales limitaciones de estos azoles es su alto costo, aspecto especialmente relevante ya que esta patología afecta mayoritariamente a grupos con bajas condiciones socioeconómicas^{12,122}.

5.6.3 Perspectivas futuras en el manejo de la lacaziosis:

De la tabla 4 se desprenden muchas de las dificultades encontradas por autores anteriores a la hora de establecer indicaciones terapéuticas, especialmente derivadas de la ausencia de unos criterios para evaluar los resultados. Del total de 41 casos de lacaziosis encontrados en la literatura entre 1999 y 2019, únicamente en 38 se describe el esquema terapéutico seguido por los pacientes y en 5 de los cuales, no se especifica el resultado de este. Así mismo, en esta tabla también se refleja: la monitorización errática de los pacientes, pues 4 de ellos se perdieron durante el seguimiento; y los frecuentes retrasos en el tratamiento, pues 10 pacientes recibieron diagnósticos iniciales erróneos, lo que condujo a un abordaje terapéutico desacertado, con la consecuente progresión de la enfermedad y limitación de las posibilidades de tratamiento y curación.

En síntesis, no se disponen de grandes series de casos y las recomendaciones terapéuticas se basan en estudios “no controlados”, de forma que todas las indicaciones anteriores deben ser tomadas con precaución y traducen la necesidad de aumentar los esfuerzos en desarrollar nuevas opciones de tratamiento. Pese a que *Lacazia loboi* todavía no se ha logrado cultivar *in vitro*, en los últimos años se ha avanzado en la comprensión de muchos aspectos etiológicos e histopatogénicos de la lacaziosis, así como en el desarrollo de un modelo experimental. Estos nuevos conocimientos han abierto grandes vías de investigación de las que se esperan nuevos enfoques terapéuticos y ensayos farmacológicos *in vitro* que se traduzcan posteriormente en ensayos clínicos de calidad, que permitan realizar indicaciones terapéuticas sólidas en el manejo de esta micosis.

6. Conclusiones:

Los resultados obtenidos tras la revisión exhaustiva de la literatura nos permiten concluir lo siguiente respecto a las características etiológicas, epidemiológicas, patogénicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la lacaziosis:

1. La posición taxonómica de *Lacazia loboi*, agente causal de la lacaziosis, ha supuesto una gran incertidumbre durante años debido a la imposibilidad para su cultivo *in vitro*. Pese a que todavía no se ha logrado hacer crecer en medios artificiales a este agente, los hallazgos de los estudios filogenéticos más recientes sitúan a *L. loboi* como un taxón hermano, pero independiente, de *P. brasiliensis*; considerándose un patógeno fúngico dimorfo del filo *Ascomycota*, orden *Onygenales*, familia *Ajellomycetaceae*, género *Lacazia*.
2. La lacaziosis es propia de climas tropicales de América del Sur y América Central, siendo endémica en la región amazónica. Sin embargo, en los últimos años se ha ido registrando un número creciente de casos fuera de estas zonas de endemismo, constituyendo una micosis de importación emergente en los países desarrollados del mundo occidental.
3. Pese a que no se ha logrado el aislamiento del hongo de fuentes ambientales probables y sospechosas, la lacaziosis se considera una micosis de implantación. Por analogía con otros hongos dimorfos, se hace plausible la hipótesis de la existencia de una etapa micelial en la naturaleza (vegetación, suelo y agua) y una fase de levadura en los tejidos infectados tras alcanzar al huésped mediante la implantación traumática del hongo en la piel.
4. No se ha descrito un predominio racial y, a pesar de que se registran más casos en varones, esta mayor prevalencia no se debe a diferencias por sexo, sino que está directamente relacionada con un factor ocupacional. La población en edad laboral está expuesta a un mayor riesgo de contraer la infección, lo que justifica la mayor frecuencia de la micosis en este rango de edad, aunque puede presentarse en cualquier época de la vida, desde la adolescencia hasta la vejez. Así mismo, con los datos disponibles actualmente, podemos afirmar que no existe transmisión interhumana.
5. Las descripciones de lesiones que recuerdan a la lacaziosis en un número cada vez mayor de especies de delfines en las costas de un número creciente de países –bañadas por los océanos Atlántico, Pacífico e Índico– han hecho plantearse a la comunidad científica la posible extensión del nicho ecológico de *L. loboi*. Aunque existen publicaciones documentando contagios del delfín al hombre, en los últimos años se han expuesto varios hechos que rechazan esta hipótesis: evidencias anecdóticas de falta de transmisión a humanos tras la inoculación directa y accidental de tejido de delfines infectados; y datos de discordancia epidemiológica entre humanos y delfines. En este sentido, la evidencia molecular sugiere que la enfermedad del delfín podría ser causada por un hongo dimorfo del género *Paracoccidioides*, diferente a los que causan la paracoccidioidomicosis y la lacaziosis en humanos; y que, al igual que *L. loboi*, aún no ha podido ser cultivado ni se ha aclarado totalmente cuál sería su nicho ecológico. Este nuevo escenario refleja la necesidad de comprender mejor la dinámica de esta micosis en delfines, ahora renombrada "paracoccidioidomicosis ceti", quedando por aclarar si puede contagiarse a humanos y, por tanto, representar un peligro zoonótico.
6. En la actualidad se ha comprobado que los ratones BALB/c son un adecuado modelo experimental para el estudio de la enfermedad y la comprensión de los mecanismos patogénicos involucrados en ella. En este sentido, se ha comprobado que en la génesis

- del cuadro clínico de la lacaziosis subyace una respuesta inmune celular defectuosa del huésped, secundaria a una inmunorregulación mediada por las células Treg y Th2.
7. Los mecanismos inmunológicos subyacentes en la lacaziosis se hacen clínicamente evidente en la evolución crónica de la enfermedad y el crecimiento progresivo de las lesiones. Sin embargo, todavía no se han logrado determinar los factores responsables del gran polimorfismo del cuadro clínico. La presentación más común es una lesión elevada cuyo aspecto recuerda al de un queloide, sin embargo, también se han descrito formas: ulceradas, infiltrativas, verrucosas, vegetantes/tumorales o que se comporten de forma similar a un goma. Así mismo, si bien el cuadro se suele limitar a una determinada zona corporal –principalmente pabellones auriculares y miembros– con una o unas pocas lesiones confluyentes, también se han documentado formas multifocales y diseminadas. Estas lesiones se restringen a la piel y el tejido celular subcutáneo, pudiendo, excepcionalmente, afectar semimucosas. Aunque no se ha registrado compromiso mucoso ni orgánico, sí se han descrito casos con afectación ganglionar, lo que evidencia la posibilidad de la propagación linfática de la infección.
 8. Las lesiones no regresan espontáneamente, pudiendo conducir al desarrollo de complicaciones, tales como: impotencia funcional, daño estético importante, sobreinfección y degeneración maligna de las lesiones.
 9. Aunque los hallazgos clínicos pueden orientar, el diagnóstico de confirmación requiere la visualización microscópica de estructuras fúngicas compatibles con *L. loboi*. El examen histológico tras la toma de biopsias de lesiones cutáneas es la técnica de elección, sin embargo, también pueden resultar útiles técnicas de microscopía directa, siempre que se tenga en cuenta su dependencia de la eliminación transepidérmica del hongo, fenómeno que no parece ser constante en la lacaziosis. Actualmente se propone el empleo de herramientas moleculares para conseguir una identificación rápida y altamente específica del hongo, pero, dado su alto costo, su utilidad se ve limita a países no endémicos.
 10. El abordaje de la lacaziosis representa un gran desafío al no existir un tratamiento estándar que resulte completamente satisfactorio, particularmente en casos de enfermedad diseminada. Además, todavía no se dispone de ensayos clínicos de calidad que permitan realizar indicaciones terapéuticas sólidas.
 11. En los pacientes con formas localizadas susceptibles de cirugía, la escisión quirúrgica amplia con márgenes libres es el tratamiento de primera línea. Se recomienda un seguimiento prolongado y el empleo de antifúngicos coadyuvantes, como el itraconazol, parece tener cierta utilidad en la reducción de las recidivas. También se han registrado respuestas favorables con técnicas mínimamente invasivas como la crioterapia y la electrocauterización. El abordaje de las lesiones que no pueden ser manejadas quirúrgicamente se plantea particularmente difícil. Los resultados de los tratamientos farmacológicos son decepcionantes y los datos sobre su eficacia son limitados, de forma que todavía no existe un enfoque óptimo para la terapia farmacológica.
 12. En los últimos años se ha avanzado poco en la evaluación de los aspectos epidemiológicos y clínicos, así como en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento de esta micosis. La investigación en la lacaziosis sigue planteando numerosos desafíos y los nuevos conocimientos han arrojado nuevas incógnitas respecto a la filogenia y ecología de su agente causal, su epidemiología, la respuesta inmune del huésped y su tratamiento. Muchas de estas nuevas incógnitas planteadas solo se resolverán cuando se consiga cultivar *in vitro* a *Lacazia loboi* y al agente etiológico de la paracoccidioidomicosis ceti.

7. Referencias bibliográficas:

- 1 Lobo J. Um caso de blastomicose produzido por uma espécie nova, encontrada em Recife. *Rev Med Pernamb.* 1931; 1: 763–765. **Citado de:** Ramos-E-Silva M, Aguiar-Santos-Vilela F, Cardoso-de-Brito A, Coelho-Carneiro S. Lobomycosis. Literature review and future perspectives. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100: 92–100.
- 2 Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, de Melo NT. Doença de Jorge Lobo. En: *Tratado de micología médica Lacaz*. 9ª ed. São Paulo: Savier; 2002, 462–478. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 3 Mendoza L, Ajello L, Taylor JW. The taxonomic status of *Lacazia loboi* and *Rhinosporidium seeberi* has been finally resolved with the use of molecular tools. *Rev Iberoam Micol.* 2001; 18: 95–98.
- 4 Fonseca OF, Leão AEA. Contribuição para o conhecimento das granulomatoses blastomycoides. O agente etiológico da doença de Jorge Lobo. *Rev Med Cir Brasil.* 1940; 48: 147–158. **Citado de:** Taborda PR, Taborda VA, McGinnis MR. *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 2031–2033.
- 5 Fonseca OF. *Glenosporella loboi*. En: Fonseca OF, editor. *Parasitologia médica. Parasitos e doenças parasitárias do homem*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1943, 703–725. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 6 Almeida FP, Lacaz CS. Blastomicose "tipo Jorge Lobo". *An Fac Med Univ Sao Paulo.* 1948–1949; 24: 5–37. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 7 Langeron M, Vanbreuseghem R. La blastomicose chéloidienne ou maladie die Jorge Lobo. En: Langeron M, Vanbreuseghem R, editores. *Précis de Mycologie*. 2ª ed. Paris: Masson; 1952, 490–491. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 8 Borelli D. Lobomycosis: nomenclatura de agente (revisión critica). *Med Cutanea.* 1968; 3: 151–156. **Citado de:** Taborda PR, Taborda VA, McGinnis MR. *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 2031–2033.
- 9 Vilela R, Mendoza L, Rosa PS, Belone AFF, Madeira S, Opromolla DVA, de Resende MA. Molecular model for studying the uncultivated fungal pathogen *Lacazia loboi*. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 3657–3661.
- 10 Ciferri R, Azevedo PC, Campos S, Carneiro LS. Taxonomy of Jorge Lobo's disease fungus. *Inst Micol Univ Recife.* 1956; 53: 1–21. **Citado de:** Taborda PR, Taborda VA, McGinnis MR. *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 2031–2033.
- 11 Taborda PR, Taborda VA, McGinnis MR. *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 2031–2033.
- 12 Ramos-E-Silva M, Aguiar-Santos-Vilela F, Cardoso-de-Brito A, Coelho-Carneiro S. Lobomycosis. Literature review and future perspectives. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;

100: 92–100.

- 13 Borelli D. La reservarea de la lobomycosis. Comentarios a un trabajo del Dr. Carlos Peña sobre dos casos colombianos. *Mycopathol Mycol Appl.* 1969; 37: 145–149. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 14 Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 15 Opromolla DVA, Taborda PRO, Taborda VBA, Viana S, Furtado JF. Lobomycosis: relato de 40 casos novos. *An Bras Dermatol.* 1999; 74: 135–141. **Citado de:** Woods WJ, Belone AFF, Carneiro LB, Rosa PS. Ten years experience with Jorge Lobo's disease in the state of Acre, Amazon Region, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010; 52: 273–278.
- 16 Migaki G, Valerio MG, Irvine B, Garner FM. Lobo's disease in an atlantic bottle-nosed dolphin. *J Am Vet Med Assoc.* 1971; 159: 578–582. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 17 De Vries GA, Laarman JJ. A case of Lobo's disease in the dolphin *Sotalia guianensis*. *Aquatic Mammals.* 1973; 1: 26–33. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 18 Symmers WS. A possible case of Lobo's disease acquired in Europe from a bottle-nosed dolphin (*Tursiops truncatus*). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1983; 76: 777–784.
- 19 Rodríguez-Toro G. Lobomycosis. *Int J Dermatol.* 1993; 32: 324–332. **Citado de:** Paniz-Mondolfi AE, Talhari C, Sander Hoffmann L, Connor DL, Talhari S, Bermudez-Villapol L, Hernandez-Perez M, Van Bresse MF. Lobomycosis: an emerging disease in humans and delphinidae. *Mycoses.* 2012; 55: 298–309.
- 20 Woods WJ, Belone AFF, Carneiro LB, Rosa PS. Ten years experience with Jorge Lobo's disease in the state of Acre, Amazon Region, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010; 52: 273–278.
- 21 Baruzzi RG, Lacaz CS, Souza PA. Historia natural da doença de Jorge Lobo; ocorrência entre os índios Caiabi (Brasil Central). *Rev Med Trop Sao Paulo.* 1979; 21: 302–338. **Citado de:** Talhari S, Talhari C. Lobomycosis. *Clin Dermatol.* 2012; 30: 420–424.
- 22 Pecher SA, Fuchs J. Cellular immunity in lobomycosis (keloidal blastomycosis). *Allergol Immunopathol (Madr).* 1988; 16: 413–415. **Citado de:** Quaresma JA, Unger DA, Pagliari C, Sotto MN, Duarte MI, de Brito AC. Immunohistochemical study of Langerhans cells in cutaneous lesions of the Jorge Lobo's disease. *Acta Trop.* 2010; 114: 59–62.
- 23 De Brito AC, Quaresma JA. Lacaziosis (Jorge Lobo's disease): review and update. *An Bras Dermatol.* 2007; 82: 461–474. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 24 Azulay RD, Carneiro JA, Da Graça M, Cunha S, Reis LT. Keloidal blastomycosis (Lobo's disease) with lymphatic involvement: a case report. *Int J Dermatol.* 1976; 15: 40–42. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 25 Borelli D. Lobomycosis experimental. *Derm Venez.* 1962; 3: 72–82. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis:

- epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
- 26 Leite MC. *Doença de Jorge Lobo (estudo de uma autoinoculação). Monografia.* Belém: UFPA; 1993, 34. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
 - 27 Recacoechea M, Vargas J. Experiencia con el ketaconazole en el primer caso de lobomycosis en Bolivia. *Bol Inf. CENETROP.* 1982; 8: 23–26. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
 - 28 Lawrence DN, Ajello L. Lobomycosis in western Brazil: report of a clinical trial with ketoconazole. *Am J Trop Med Hyg.* 1986; 35: 162–166. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
 - 29 Cucé LC, Wroclawski EL, Sampaio SA. Treatment of paracoccidioidomycosis, candidiasis, chromomycosis, lobomycosis and mycetoma with ketoconazole. *Int J Dermatol.* 1980; 19: 405–408. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
 - 30 Londoño F. Blastomycosis queloidiana. A propósito de un caso tratado con anfotericina B. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1968; 2: 521–524. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
 - 31 Reyes O, Goihman M, Goldstein C. Blastomycosis queloidiana o enfermedad de Jorge Lobo. Comunicación previa sobre un caso observado. *Derm Venez.* 1960; 2: 245–255. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
 - 32 Silverie R, Ravisse P, Vilar JP, Moulins C. Blastomycosis chéloidienne ou maladie du Jorge Lobo en Guayane française. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1963; 56: 29–35. **Citado de:** Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 851–860.
 - 33 Madeira S, Opromolla DV, Belone AFF. Inoculation of BALB/c mice with *Lacazia loboi*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000; 42: 239–43.
 - 34 Lobo J. Contribuição ao estudo das blastomicoses. *Anais Fac Med Recife.* 1938; 39: 4–5. **Citado de:** Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1999; 41: 359–364.
 - 35 Cerruti H, Zamith VA. Doença de Jorge Lobo. En: *Comunicação à Sociedade Paulista de Medicina*; 1948. **Citado de:** Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1999; 41: 359–364.
 - 36 Azulay RD, Miranda J, Azulay JD. Doença de Jorge Lobo: 15º caso da literatura. *Hospital (Rio J).* 1957; 51: 685–691. **Citado de:** Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med*

- Trop Sao Paulo*. 1999; 41: 359–364.
- 37 Wiersema JP, Niemel PL. Lobo's disease in Surinam patients. *Trop Geogr Med*. 1965; 17: 89–111. **Citado de:** Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999; 41: 359–364.
 - 38 Azulay RD, Andrade LC, Silva D, Carneiro J. Reprodução experimental da blastomicose de Jorge Lobo. *An Bras Dermatol*. 1968; 43: 261–266. **Citado de:** Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999; 41: 359–364.
 - 39 Sampaio MM, Dias LB. Experimental infection of Jorge Lobo's disease in the cheek-pouch of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1970; 12: 115–120. **Citado de:** Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999; 41: 359–364.
 - 40 Sampaio MM, Dias LB, Scaff L. Bizarre forms of the aetiologic agent in experimental Jorge Lobo's disease in tortoises. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1971; 13: 191–193. **Citado de:** Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999; 41: 359–364.
 - 41 Sampaio MM, Dias LB. The armadillo *Euphractus sexcinctus* as a suitable animal for experimental studies of Jorge Lobo's disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1977; 19: 215–220. **Citado de:** Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999; 41: 359–364.
 - 42 Madeira S, Belone AFF, Padovani CR, Opromolla DVA. Comparative experimental infection of *Lacazia loboi* in BALB/c and B10.A mice. *Rev Iberoam Micol*. 2003; 20: 55–59.
 - 43 Ueda K, Sano A, Yamate J, Itano EN, Kuwamura M, Izawa T, Tanaka M, Hasegawa Y, Chibana H, Izumisawa Y, Miyahara H, Uchida S. Two cases of lacaziosis in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in Japan. *Case Reports Vet Med*. 2013; 1–9.
 - 44 Van Bresse MF, Van Waerebeek K, Reyes JC, Félix F, Echegaray M, Siciliano S, Di Beneditto AP, Flach L, Viddi F, Avila IC, Herrera JC, Tobón IC, Bolaños-Jiménez J, Moreno IB, Ott PH, Sanino GP, Castineira E, Montes D, Crespo E, Flores PAC, Haase B, Souza SMFM, Laeta M, Fragoso AB. A preliminary overview of skin and skeletal diseases and traumata in small cetaceans from South American waters. *Latin Am J Aquat Mamm*. 2007; 6: 7–42.
 - 45 Palmer C, Peterson A. First report of a lacaziosis-like disease (LLD) observed in the Australian snubfin dolphin (*Orcaella heinsohni*) in Darwin Harbour, Northern Territory, Australia. *North Territ Nat*. 2014; 25: 3–6.
 - 46 Opromolla DVA, Madeira S, Belone AFF, Vilani-Moreno FR. Jorge Lobo's disease: experimental inoculation in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999; 41: 359–364.
 - 47 Opromolla DVA, Nogueira MES. Inoculation of *Lacazia loboi* into the subcutaneous tissue of the hamster cheek pouch. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000; 42: 119–123.
 - 48 Belone AFF, Madeira S, Rosa PS, Opromolla DVA. Experimental reproduction of the Jorge Lobo's disease in BALB/c mice inoculated with *Lacazia loboi* obtained from a previously infected mouse. *Mycopathologia*. 2002; 155: 191–194.
 - 49 Vilani-Moreno FR, Belone AFF, Rosa PS, Madeira S, Opromolla DVA. Evaluation of

- the vital staining method for *Lacazia loboi* through the experimental inoculation of BALB/c mice. *Med Mycol.* 2003; 41: 211–216.
- 50 Rosa PS, Belone AFF, Lauris JR, Soares CT. Fine-needle aspiration may replace skin biopsy for the collection of material for experimental infection of mice with *Mycobacterium leprae* and *Lacazia loboi*. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: 49–53.
 - 51 Herr RA, Tarcha EJ, Taborda PR, Taylor JW, Ajello L, Mendoza L. Phylogenetic analysis of *Lacazia loboi* places this previously uncharacterized pathogen within the dimorphic *Onygenales*. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 309–314.
 - 52 Vilela R, Martins JEC, Pereira CN, Melo N, Mendoza L. Molecular study of archival fungal strains isolated from cases of lacaziosis (Jorge Lobo's disease). *Mycoses.* 2007; 50: 470–474.
 - 53 Mendoza L, Vilela R, Rosa PS, Belone AFF. *Lacazia loboi* and *Rhinosporidium seeberi*: a genomic perspective. *Rev Iberoam Micol.* 2005; 22: 213–216.
 - 54 Vilela R, Rosa PS, Belone AFF, Taylor JW, Diório SM, Mendoza L. Molecular phylogeny of animal pathogen *Lacazia loboi* inferred from rDNA and DNA coding sequences. *Mycol Res.* 2009; 113: 851–857.
 - 55 Haubold EM, Cooper CR, Wen JW, McGinnis MR, Cowan DF. Comparative morphology of *Lacazia loboi* (syn. *Loboa loboi*) in dolphins and humans. *Med Mycol.* 2000; 38: 9–14.
 - 56 Esperón F, García-Párraga D, Bellière EN, Sánchez-Vizcaíno JM. Molecular diagnosis of lobomycosis-like disease in a bottlenose dolphin in captivity. *Med Mycol.* 2012; 50: 106–109.
 - 57 Sacristán C, Esperón F, Ewbank AC, Kolesnikovas CKM, Catão-Dias JL. Paracoccidioidomycosis ceti in an Atlantic bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*), Brazil. *Transbound Emerg Dis.* 2018; 65: 585–587.
 - 58 Mendoza L, Belone AFF, Vilela R, Rehtanz M, Bossart GD, Reif JS, Fair PA, Durden WN, St Leger J, Travassos LR, Rosa PS. Use of sera from humans and dolphins with lacaziosis and sera from experimentally infected mice for Western Blot analyses of *Lacazia loboi* antigens. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15: 164–167.
 - 59 Schaefer AM, Reif JS, Guzmán EA, Bossart GD, Ottuso P, Snyder J, Medalie N, Rosato R, Han S, Fair PA, McCarthy PJ. Toward the identification, characterization and experimental culture of *Lacazia loboi* from Atlantic bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *Med Mycol.* 2016; 54: 659–665.
 - 60 Minakawa T, Ueda K, Tanaka M, Tanaka N, Kuwamura M, Izawa T, Konno T, Yamate J, Itano EN, Sano A, Wada S. Detection of multiple budding yeast cells and a partial sequence of 43-kDa glycoprotein coding gene of *Paracoccidioides brasiliensis* from a case of lacaziosis in a female Pacific white-sided dolphin (*Lagenorhynchus obliquidens*). *Mycopathologia.* 2016; 181: 523–529.
 - 61 Vilela R, Bossart GD, St Leger JA, Dalton LM, Reif JS, Schaefer AM, McCarthy PJ, Fair PA, Mendoza L. Cutaneous granulomas in dolphins caused by novel uncultivated *Paracoccidioides brasiliensis*. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 2063–2069.
 - 62 Ueda K, Nakamura I, Itano EN, Takemura K, Nakazato Y, Sano A. *Trichosporon asteroides* isolated from cutaneous lesions of a suspected case of “paracoccidioidomycosis ceti” in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *Mycopathologia.* 2017; 182: 937–946.
 - 63 Reif JS, Mazzoil MS, McCulloch SD, Varela RA, Goldstein JD, Fair PA, Bossart GD. Lobomycosis in Atlantic bottlenose dolphins from the Indian River Lagoon, Florida. *J Am Vet Med Assoc.* 2006; 228: 104–108.

- 64 Murdoch ME, Reif JS, Mazzoil M, McCulloch SD, Fair PA, Bossart GD. Lobomycosis in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) from the Indian river Lagoon, Florida: estimation of prevalence, temporal trends, and spatial distribution. *Ecohealth*. 2008; 5: 289–297.
- 65 Durden WN, St Leger JA, Stolen M, Mazza T, Londono C. Lacaziosis in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in the Indian River Lagoon, Florida, USA. *J Wildl Dis*. 2009; 45: 849–856.
- 66 Murdoch ME, Mazzoil M, McCulloch SD, Bechdel S, O'Corry-Crowe G, Bossart GD, Reif JS. Lacaziosis in bottlenose dolphins *Tursiops truncatus* along the coastal Atlantic Ocean, Florida, USA. *Dis Aquat Organ*. 2010; 92: 69–73.
- 67 Bossart GD, Schaefer AM, McCulloch SD, Goldstein JD, Fair PA, Reif JS. Mucocutaneous lesions in free-ranging Atlantic bottlenose dolphins *Tursiops truncatus* from the southeastern USA. *Dis Aquat Organ*. 2015; 115: 174–184.
- 68 Hart LB, Wells RS, Adams JD, Rotstein DS, Schwacke LH. Modeling lacaziosis lesion progression in common bottlenose dolphins *Tursiops truncatus* using long-term photographic records. *Dis Aquat Organ*. 2010; 90: 105–112.
- 69 Hart LB, Rotstein DS, Wells RS, Bassos-Hull K, Schwacke LH. Lacaziosis and lacaziosis-like prevalence among wild, common bottlenose dolphins *Tursiops truncatus* from the west coast of Florida, USA. *Dis Aquat Organ*. 2011; 95: 49–56.
- 70 Rotstein DS, Burdett LG, McLellan W, Schwacke LH, Rowles T, Terio KA, Schultz S, Pabst A. Lobomycosis in offshore bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*), North Carolina. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 588–590.
- 71 Van Bressem MF, Simões-Lopes PC, Félix F, Kiszka JJ, Daura-Jorge FG, Avila IC, Secchi ER, Flach L, Fruet PF, du Toit K, Ott PH, Elwen S, Di Giacomo AB, Wagner J, Banks A, Van Waerebeek K. Epidemiology of lobomycosis-like disease in bottlenose dolphins *Tursiops spp.* from South America and southern Africa. *Dis Aquat Organ*. 2015; 117: 59–75.
- 72 Félix F, Van Bressem MF, Van Waerebeek K. Role of social behaviour in the epidemiology of lobomycosis-like disease (LLD) in estuarine common bottlenose dolphins from Ecuador. *Dis Aquat Organ*. 2019; 134: 75–87.
- 73 Van Bressem MF, Santos MC, Oshima JE. Skin diseases in Guiana dolphins (*Sotalia guianensis*) from the Paranaguá estuary, Brazil: a possible indicator of a compromised marine environment. *Mar Environ Res*. 2009; 67: 63–68.
- 74 Daura-Jorge FG, Simões-Lopes PC. Lobomycosis-like disease in wild bottlenose dolphins *Tursiops truncatus* of Laguna, southern Brazil: monitoring of a progressive case. *Dis Aquat Organ*. 2011; 93: 163–170.
- 75 Sacristán C, Réssio RA, Castilho P, Fernandes N, Costa-Silva S, Esperón F, Daura-Jorge FG, Groch KR, Kolesnikovas CK, Marigo J, Ott PH, Oliveira LR, Sánchez-Sarmiento AM, Simões-Lopes PC, Catão-Dias JL. Lacaziosis-like disease in *Tursiops truncatus* from Brazil: a histopathological and immunohistochemical approach. *Dis Aquat Organ*. 2016; 117: 229–235.
- 76 Kiszka JJ, Van Bressem MF, Pusineri C. Lobomycosis-like disease and other skin conditions in Indo-Pacific bottlenose dolphins *Tursiops aduncus* from the Indian Ocean. *Dis Aquat Organ*. 2009; 84: 151–157.
- 77 Bessesen BL, Oviedo L, Hart LB, Herra-Miranda D, Pacheco-Polanco JD, Baker L, Saborío-Rodríguez G, Bermúdez-Villapol L, Acevedo-Gutiérrez A. Lacaziosis-like disease among bottlenose dolphins *Tursiops truncatus* photographed in Golfo Dulce, Costa Rica. *Dis Aquat Organ*. 2014; 107: 173–180.

- 78 Tajima Y, Sasaki K, Kashiwagi N, Yamada TK. A case of stranded Indo-Pacific bottlenose dolphin (*Tursiops aduncus*) with lobomycosis-like skin lesions in Kinko-wan, Kagoshima, Japan. *J Vet Med Sci*. 2015; 77: 989–992.
- 79 Lane EP, de Wet M, Thompson P, Siebert U, Wohlsein P, Plön S. A systematic health assessment of Indian Ocean bottlenose (*Tursiops aduncus*) and Indo-Pacific humpback (*Sousa plumbea*) dolphins incidentally caught in shark nets off the KwaZulu-Natal coast, South Africa. *PLoS One*. 2014; 9: e107038.
- 80 Ramos EA, Castelblanco-Martínez DN, Garcia J, Rojas Arias J, Foley JR, Audley K, Van Waerebeek K, Van Bressem MF. Lobomycosis-like disease in common bottlenose dolphins *Tursiops truncatus* from Belize and Mexico: bridging the gap between the Americas. *Dis Aquat Organ*. 2018; 128: 1–12.
- 81 Paniz-Mondolfi AE, Sander-Hoffmann L. Lobomycosis in inshore and estuarine dolphins. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 672–673.
- 82 Reif JS, Schaefer AM, Bossart GD. Lobomycosis: risk of zoonotic transmission from dolphins to humans. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013; 13: 689–693.
- 83 Van Bressem MF, Raga JA, Di Guardo G, Jepson PD, Duignan PJ, Siebert U, Barrett T, Santos MC, Moreno IB, Siciliano S, Aguilar A, Van Waerebeek K. Emerging infectious diseases in cetaceans worldwide and the possible role of environmental stressors. *Dis Aquat Organ*. 2009; 86: 143–157.
- 84 Paniz-Mondolfi AE, Talhari C, Sander Hoffmann L, Connor DL, Talhari S, Bermudez-Villapol L, Hernandez-Perez M, Van Bressem MF. Lobomycosis: an emerging disease in humans and delphinidae. *Mycoses*. 2012; 55: 298–309.
- 85 Bossart GD, Fair P, Schaefer AM, Reif JS. Health and environmental risk assessment project for bottlenose dolphins *Tursiops truncatus* from the southeastern USA. I. Infectious diseases. *Dis Aquat Organ*. 2017; 125: 141–153.
- 86 Vilani-Moreno FR, Silva LM, Opromolla DVA. Evaluation of the phagocytic activity of peripheral blood monocytes of patients with Jorge Lobo's disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004; 37: 165–168.
- 87 Vilani-Moreno FR, Lauris JR, Opromolla DVA. Cytokine quantification in the supernatant of mononuclear cell cultures and in blood serum from patients with Jorge Lobo's disease. *Mycopathologia*. 2004; 158: 17–24.
- 88 Vilani-Moreno FR, Belone AFF, Soares CT, Opromolla DVA. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in Jorge Lobo's disease. *Rev Iberoam Micol*. 2005; 22: 44–49.
- 89 Vilani-Moreno FR, Mozer E, de Sene AMG, de Oliveira Ferasçoli M, Pereira TC, Miras MG, de Paula Souza GH, Belone AFF. *In vitro* and *in situ* activation of the complement system by the fungus *Lacazia loboi*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007; 49: 97–101.
- 90 Xavier MB, Libonati RM, Unger DA, Oliveira C, Corbett CE, de Brito AC, Quaresma JA. Macrophage and TGF-beta immunohistochemical expression in Jorge Lobo's disease. *Hum Pathol*. 2008; 39: 269–274.
- 91 Quaresma JA, de Oliveira E, de Brito AC. Is TGF-beta important for the evolution of subcutaneous chronic mycoses? *Med Hypotheses*. 2008; 70: 1182–1185.
- 92 Quaresma JA, Unger DA, Pagliari C, Sotto MN, Duarte MI, de Brito AC. Immunohistochemical study of Langerhans cells in cutaneous lesions of the Jorge Lobo's disease. *Acta Trop*. 2010; 114: 59–62.
- 93 Vilani-Moreno FR, Belone AFF, Lara VS, Venturini J, Lauris JR, Soares CT. Detection of cytokines and nitric oxide synthase in skin lesions of Jorge Lobo's disease patients. *Med Mycol*. 2011; 49: 643–648.

- 94 Pagliari C, Kanashiro-Galo L, Silva AA, Barboza TC, Criado PR, Duarte MI, de Brito AC, Xavier MB, Unger DA, de Oliveira CMM, Quaresma JA, Sotto MN. Plasmacytoid dendritic cells in cutaneous lesions of patients with chromoblastomycosis, lacaziosis, and paracoccidioidomycosis: a comparative analysis. *Med Mycol.* 2014; 52: 397–402.
- 95 Quaresma JA, Brito MV, Sousa JR, Silva LM, Hirai KE, Araujo RS, de Brito AC, Oliveira Carneiro FR, Fuzii HT, Pagliari C, Sotto MN, Duarte MI. Analysis of microvasculature phenotype and endothelial activation markers in skin lesions of lacaziosis (Lobomycosis). *Microb Pathog.* 2015; 78: 29–36.
- 96 Barboza TC, Quaresma JA, de Brito AC, Xavier MB, de Oliveira CMM, Unger DA, Duarte MI, Sotto MN, Pagliari C. Jorge Lobo's disease: immunohistochemical characterization of dendritic cells in cutaneous lesions. *Mycopathologia.* 2015; 179: 269–274.
- 97 Vilani-Moreno FR, Silva SM, Barbosa AS, Sartori BG, Pedrini SC, Nunes AJ, Saruhashi MR, Lauris JR, Diório SM. Study of murine experimental Jorge Lobo's disease by analysis of peritoneal lavage cells and footpad histopathology: early versus chronic lesions. *Med Mycol.* 2015; 53: 378–386.
- 98 Barbosa AS, de Oliveira LR, Tavares FC, de Lima CR, Diório SM, Calvi SA, Vilani-Moreno FR, Pereira PC. DNA damage in BALB/c mice infected with *Lacazia loboi* and its relation to nutritional status. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2015; 21: 10.
- 99 Barbosa AS, Diório SM, Pedrini SC, Silva SM, Sartori BG, Calvi SA, Pereira PC, Vilani-Moreno FR. Nutritional status and immune response in murine experimental Jorge Lobo's disease. *Mycoses.* 2015; 58: 522–530.
- 100 Kanashiro-Galo L, Pagliari C, Barboza TC, de Brito AC, Xavier MB, de Oliveira CMM, Unger DA, Sotto MN, Quaresma JA, Duarte MI. Th17 and regulatory T cells contribute to the *in situ* immune response in skin lesions of Jorge Lobo's disease. *Med Mycol.* 2016; 54: 23–28.
- 101 Barbosa AS, Diório SM, Pedrini SC, Nunes AJ, Belone AFF, Silva SM, Sartori BG, Calvi SA, Vilani-Moreno FR, Pereira PC. The relevance of nutritional status and histopathological findings on the infectious process of BALB/c mice inoculated with *Lacazia loboi*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015; 57: 421–426.
- 102 Azevedo M, Rosa PS, Soares CT, Fachin LR, Baptista IM, Woods WJ, Garlet GP, Trombone AP, Belone AFF. Analysis of immune response markers in Jorge Lobo's disease lesions suggests the occurrence of mixed T helper responses with the dominance of regulatory T cell activity. *PLoS One.* 2015; 10. e145814.
- 103 Alexandre AF, Quaresma JA, Barboza TC, de Brito AC, Xavier MB, de Oliveira CMM, Unger DA, Kanashiro-Galo L, Sotto MN, Duarte MI, Pagliari C. The cytotoxic T cells may contribute to the *in situ* immune response in Jorge Lobo's disease human lesions. *Med Mycol.* 2017; 55: 145–149.
- 104 Reif JS, Peden-Adams MM, Romano TA, Rice CD, Fair PA, Bossart GD. Immune dysfunction in Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) with lobomycosis. *Med Mycol.* 2009; 47: 125–135.
- 105 Bossart GD, Romano TA, Peden-Adams MM, Schaefer AM, Rice CD, Fair PA, Reif Js. Comparative innate and adaptive immune responses in Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) with viral, bacterial, and fungal infections. *Front Immunol.* 2019; 10: 1125.
- 106 Miranda MF, Silva AJ. Vinyl adhesive tape also effective for direct microscopy diagnosis of chromomycosis, lobomycosis, and paracoccidioidomycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 52: 39–43.

- 107 Miranda MF, Costa VS, Bittencourt M, de Brito AC. Transepidermal elimination of parasites in Jorge Lobo's disease. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 39–43.
- 108 Salgado CG, Tavares LS, Plautz HL, Da Silva MB, Yamano SSP, Da Costa PF, Hamoy IG, Marinho AN, Santos AK, Salgado UI, Da Silva JP. Enzymatic isolation of *Lacazia loboi* cells from skin lesions of lobomycosis. *Med Mycol*. 2009; 47: 119–123.
- 109 Bishop JA, Nelson AM, Merz WG, Askin FB, Riedel S. Evaluation of the detection of melanin by the Fontana-Masson silver stain in tissue with a wide range of organisms including *Cryptococcus*. *Hum Pathol*. 2012; 43: 898–903.
- 110 Garcia M, Chanlin R, Blanchet D, Demar M, Couppie P, Blaizot R. An atypical keloid in a Brazilian man. *Med Sante Trop*. 2019; 29: 377–380.
- 111 Heleine M, Blaizot R, Cissé H, Labaudinière A, Guerin M, Demar M, Blanchet D, Couppie P. A case of disseminated paracoccidioidomycosis associated with cutaneous lobomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2029. [en prensa].
- 112 Araújo MG, Cirilo NS, Santos SNMBD, Aguilar CR, Guedes ACM. Lobomycosis: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol*. 2018; 93: 279–281.
- 113 Beltrame A, Danesi P, Farina C, Orza P, Perandin F, Zanardello C, Rodari P, Staffolani S, Bisoffi Z. Case report: molecular confirmation of lobomycosis in an Italian traveler acquired in the Amazon Region of Venezuela. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 97: 1757–1760.
- 114 Cabrera-Salom C, González LF, Rolón M, Sánchez BF. Keloids on the ears. *Int J Dermatol*. 2017; 56: 819–821.
- 115 Ihara GM, Massone C, Schettini AP, Maroja M. Leprosy and lobomycosis: first report from the Amazon Region. *Lepr Rev*. 2015; 86: 195–201.
- 116 De Souza MN, Schlosser AR, da Silva-Nunes M. Lobomycosis of the lower limb in an Amazonian patient. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93: 675–676.
- 117 Carvalho KA, Floriano MC, Enokihara MM, Mascarenhas MR. Jorge lobo's disease. *An Bras Dermatol*. 2015; 90: 586–588.
- 118 Sousa PP, Schettini AP, Rodrigues CA, Westphal DC. Lacaziosis – unusual clinical presentation. *An Bras Dermatol*. 2015; 90: 268–269.
- 119 Oliveira Carneiro FR, da Cunha Fischer TR, Brandão CM, Pagliari C, Duarte MI, Quaresma JA. Disseminated infection with *Lacazia loboi* and immunopathology of the lesional spectrum. *Hum Pathol*. 2015; 46: 334–338.
- 120 Arju R, Kothadia JP, Kaminski M, Abraham S, Giashuddin S. Jorge Lobo's disease: a case of keloidal blastomycosis (lobomycosis) in a nonendemic area. *Ther Adv Infect Dis*. 2014; 2: 91–96.
- 121 Nogueira L, Mendes L, Rodrigues CA, Santos M, Talhari S, Talhari C. Lobomycosis and squamous cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2013; 88: 293–295.
- 122 Bustamante B, Seas C, Salomon M, Bravo F. Case report: lobomycosis successfully treated with posaconazole. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 88: 1207–1208.
- 123 Papadavid E, Dalamaga M, Kapniari I, Pantelidaki E, Papageorgiou S, Pappa V, Tsirigotis P, Dervenoulas I, Stavrianeas N, Rigopoulos D. Lobomycosis: a case from Southeastern Europe and review of the literature. *J Dermatol Case Rep*. 2012; 6: 65–69.
- 124 Talhari C, Brunasso AM, Talhari S, Massone C. Nodules on the right ear. *Dermatol Pract Concept*. 2012; 2: 31–33.
- 125 Miranda MF, Unger DA, de Brito AC, Carneiro FA. Jorge Lobo's disease with restricted labial presentation. *An Bras Dermatol*. 2011; 86: 373–374.
- 126 Francesconi F, Francesconi V. Images in clinical medicine. Lobomycosis. *N Engl J Med*. 2011; 364: e2.

- 127 Carneiro FP, Maia LB, Moraes MA, de Magalhães AV, Vianna LM, Zancanaro PC, Reis CM. Lobomycosis: diagnosis and management of relapsed and multifocal lesions. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 65: 62–64.
- 128 Rosa PS, Soares CT, Belone AFF, Vilela R, Ura S, Filho MC, Mendoza L. Accidental Jorge Lobo's disease in a worker dealing with *Lacazia loboi* infected mice: a case report. *J Med Case Rep*. 2009; 3: 67.
- 129 Talhari C, Oliveira CB, de Souza Santos MN, Ferreira LC, Talhari S. Disseminated lobomycosis. *Int J Dermatol*. 2008; 47: 582–583.
- 130 Norton SA. Dolphin-to-human transmission of lobomycosis? *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 723–724.
- 131 Xavier MB, Ferreira MM, Quaresma JA, de Brito AC. HIV and lacaziosis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 526–527.
- 132 Elsayed S, Kuhn SM, Barber D, Church DL, Adams S, Kasper R. Human Case of lobomycosis. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 715–718.
- 133 Burns RA, Roy JS, Woods C, Padhye AA, Warnock DW. Report of the first human case of lobomycosis in the United States. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 1283–1285.
- 134 Arenas CM, Rodriguez-Toro G, Ortiz-Florez A, Serrato I. Lobomycosis in soldiers, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25: 654–660.
- 135 Bermudez L, Van Bresse MF, Reyes-Jaimes O, Sayegh AJ, Paniz-Mondolfi AE. Lobomycosis in man and lobomycosis-like disease in bottlenose dolphin, Venezuela. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 1301–1303.
- 136 Talhari C, Chrusciak-Talhari A, de Souza JV, Araújo JR, Talhari S. Exfoliative cytology as a rapid diagnostic tool for lobomycosis. *Mycoses*. 2009; 52: 187–189.
- 137 Al-Daraji WI, Husain E, Robson A. Lobomycosis in African patients. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 234–236.
- 138 Opromolla DVA, Belone AFF, Taborda PR, Rosa PS. Lymph node involvement in Jorge Lobo's disease: report of two cases. *Int J Dermatol*. 2003; 42: 938–941.
- 139 Brun AM. Lobomycosis in three Venezuelan patients. *Int J Dermatol*. 1999; 38: 302–305.
- 140 Paniz-Mondolfi AE, Reyes-Jaimes O, Dávila Jones L. Lobomycosis in Venezuela. *Int J Dermatol*. 2007; 46: 180–185.
- 141 Ramírez Soto MC, Malaga G. Subcutaneous mycoses in Peru: a systematic review and meta-analysis for the burden of disease. *Int J Dermatol*. 2017; 56: 1037–1045.
- 142 Talhari S, Talhari C. Lobomycosis. *Clin Dermatol*. 2012; 30: 420–424.
- 143 Hunasgi S, Koneru A, Vanishree M, Shamala R. Keloid: A case report and review of pathophysiology and differences between keloid and hypertrophic scars. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013; 17: 116–120.
- 144 Larbcharoen N, Kayankarnavee J, Sanpaphant S, Kiranantawat K, Wirojtanugoon C, Sirikulchayanonta V. Clinicopathological features of dermatofibrosarcoma protuberans. *Oncol Lett*. 2016; 11: 661–667.